

PANICULITIS. PARTE I: PANICULITIS LOBULAR

Panniculitis

Leonardo Sánchez-Saldaña¹, Eliana Sáenz-Anduaga², Elizabeth Thomas-Gavelan³

La paniculitis o hipodermatitis es la inflamación focal que afecta predominantemente la hipodermis o tejido celular subcutáneo. Puede comprometer a la porción septal, lobular o ambas^(1,2). Clínicamente se presenta como nódulos o placas eritematosos violáceos, de consistencia firme, solitarios o múltiples, dolorosos, frecuentemente involucra las piernas, que pueden o no ulcerarse.

La hipodermis

La hipodermis o tejido celular subcutáneo forma la parte más profunda de la piel, deriva embriológicamente del mesénquima, cuyas células dan origen a los adipocitos. Se localiza entre la dermis profunda o reticular y la fascia muscular superficial⁽³⁾. Su separación de la dermis no es franca y bien podría considerarse que hay continuidad entre ambas⁽⁴⁾, y están bien integradas desde el punto de vista funcional y estructural, mediante redes nerviosas y vasculares y la continuidad de los anejos cutáneos, los bulbos del folículo piloso y la porción secretoria de las glándulas sudoríparas, que se disponen entre ellos⁽⁵⁾.

La hipodermis o grasa subcutánea varía de grosor dependiendo de la región anatómica, la edad, el sexo, el estado nutricional, factores genéticos, endocrinológicos y metabólicos. Es más gruesa en las palmas y plantas, casi no existe en los párpados, el escroto y el pene^(2,4).

El elemento constitutivo básico de la hipodermis es la célula grasa, adipocito o lipocito; representa una línea especial de células conectivas. Están organizadas en lobulillos de aproximadamente un centímetro de diámetro, constitui-

dos a su vez por colecciones microscópicas de lipocitos: los *microlóbulos*. Los lobulillos están separados y sostenidos por tabiques intercalados de tejido conectivo, en su mayoría verticales, por donde transcurren los vasos sanguíneos, linfáticos y nervios (Figura 1). De estos tabiques se desprenden otros mucho más finos que rodean cada microtúbulo formando una trama de fibras colágenas y de reticulina con abundantes capilares terminales en sus redes⁽⁴⁾. Este tipo de vascularización terminal de los lóbulos grasos, sin anastomosis ni comunicaciones capilares con la dermis ni entre los microlóbulos, hace que estas estructuras sean particularmente vulnerables.

El tejido de la hipodermis aísla al cuerpo del frío, sirve como reservorio de energía, acolcha y protege la piel y permite su movilidad sobre las estructuras subyacentes. Tiene un efecto cosmético al moldear el contorno del cuerpo^(4,5).

La hipodermis es asiento de procesos inflamatorios de variada etiología (paniculitis o hipodermatitis); y la observación clínica de esta patología se ve dificultada por la epidermis y la dermis que la cubren, por lo que se requiere mucha habilidad para diagnosticar un tipo específico de paniculitis sobre la base del examen clínico. Aunque un diagnóstico presuntivo puede ser establecido sobre la base de la observación clínica, distribución, antecedentes de su evolución, el diagnóstico de certeza requiere de una biopsia de piel amplia y profunda de las lesiones iniciales que incluya epidermis, dermis, grasa subcutánea y en ocasiones hasta la fascia⁽³⁾.

CLASIFICACIÓN DE LAS PANICULITIS

La mejor forma de clasificar actualmente las paniculitis, es desde el punto de vista histopatológico (Tabla 1), dependiendo de la localización inicial del proceso inflamatorio, del carácter del infiltrado inflamatorio y de la afectación o no de los vasos sanguíneos. Cuando la inflama-

¹ Médico Dermatólogo Clínica Privada

² Médico Asistente Servicio de Dermatología Hospital Militar Central

³ Médico Residente Servicio de Dermatología Hospital Militar Central

Fecha de recepción: 14 de julio de 2006.

Fecha de aceptación: 26 de julio de 2006. *Dermatol Peru* 2006;16(3):36-61



Tabla 1. Clasificación de las paniculitis desde el punto de vista histopatológico^(1,6)

Lobular

- Con vasculitis
 - Eritema indurado de Bazin
 - Eritema nodoso leproso
 - Fenómeno de Lucio
 - Enfermedad de Crohn
- Sin vasculitis
 - Inmunológicas
 - Paniculitis lúpica
 - Paniculitis hipocomplementémica
 - Paniculitis asociada a dermatomiositis
 - Paniculitis asociada a artritis reumatoidea
 - Paniculitis lipoatrófica
 - Enzimáticas
 - Paniculitis pancreática
 - Paniculitis asociada a déficit de alfa-1-antitripsina
 - Neoplásicas
 - Paniculitis histiocítica citofágica
 - Asociada a linfomas y leucemias
 - Paniculitis físicas
 - Paniculitis por frío
 - Paniculitis facticia
 - Paniculitis química
 - Necrosis grasa traumática
 - Paniculitis infecciosas
 - Paniculitis por micobacterias atípicas
 - Paniculitis por micosis subcutáneas
 - Paniculitis asociada a depósitos
 - De grasa
 - Esclerema *neonatorum*
 - Necrosis grasa del recién nacido
 - Paniculitis postesteroidea
 - De calcio
 - Paniculitis calcificada en la insuficiencia renal
 - De ácido úrico
 - Paniculitis gotosa
 - De colesterol
 - Paniculitis hemorrágica secundaria a émbolos ateromatosos
 - Paniculitis eosinofílica
 - Paniculitis nodular idiopática (enfermedad de Weber-Christian)
 - Lipogranulomatosis subcutánea
 - Lipodermatoesclerosis
 - Lipodistrofias
 - Paniculitis en otros procesos

Septal

- Con vasculitis
 - Poliarteritis nodosa
 - Tromboflebitis migratoria superficial
 - Vasculitis leucocitoclástica
- Sin vasculitis
 - Eritema nodoso
 - Paniculitis migratoria nodular subaguda
 - Fascitis eosinofílica
 - Esclerodermia paniculitis

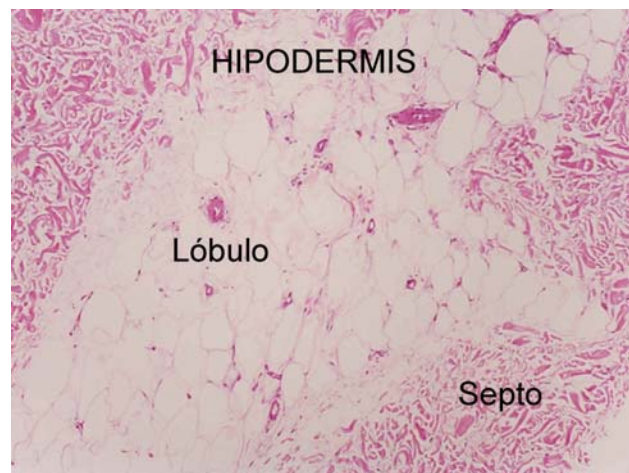


Figura 1. Estructura de la hipodermis

ción primaria se localiza en los septos interlobulillares se denomina paniculitis septal, si se localiza en los lóbulos grasos se clasifica como paniculitis lobular (Figuras 2 y 3). Estos patrones pueden superponerse, particularmente en los estadios más avanzados de la enfermedad y de esta forma comprometer todas las áreas del panículo adiposo denominándose paniculitis mixta o difusa. La presencia o ausencia de vasculitis divide a las paniculitis en cuatro grupos principales: 1) paniculitis lobular sin vasculitis; 2) paniculitis lobular con vasculitis; 3) paniculitis septal sin vasculitis y 4) paniculitis septal con vasculitis⁽³⁾. Esta clasificación histológica de las paniculitis brinda la base para establecer un acercamiento clinicopatológico respecto a esta patología.

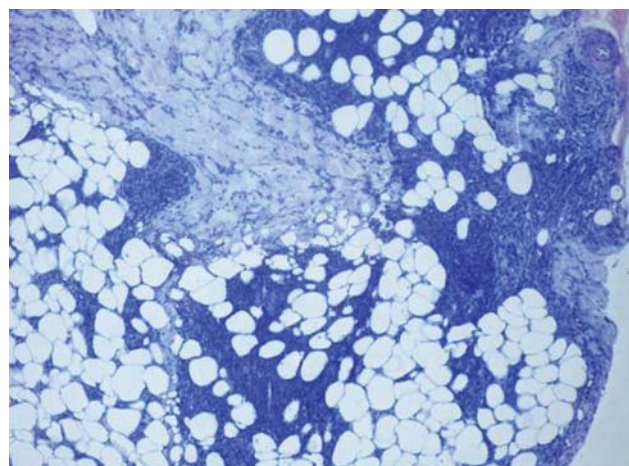


Figura 2. Infiltrado lobular

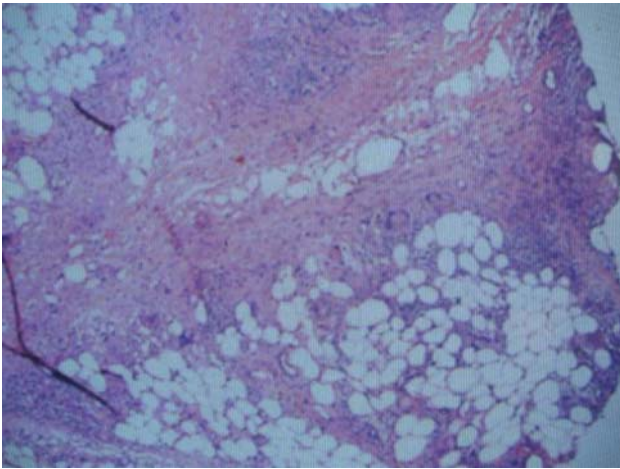


Figura 3. Inflamación septal con extensión del infiltrado entre los lipocitos

PANICULITIS LOBULAR CON VASCULITIS

Eritema indurado de Bazin

Sinonimia: tuberculosis nodular profunda, vasculitis nodular

El eritema indurado de Bazin (EIB) es una enfermedad nodular crónica asociada a la tuberculosis (tuberculide) que típicamente se localiza en las piernas de mujeres de edad media, cuyo patrón histopatológico es de una paniculitis lobular con vasculitis^(7,8). Fue descrito por Pierre-Antoine Ernest Bazin en 1861, como lesiones nodulares induradas, subcutáneas, ubicadas en la cara posterior de las piernas en mujeres de edad media de la vida^(3,7,9). Es un proceso común sobre todo en Europa. En nuestro medio, es una forma de presentación común, reportándose una incidencia de 18,75% en el norte del Perú⁽¹⁰⁾. Se observa principalmente en mujeres, con un pico de incidencia en la adolescencia o adulto joven⁽⁸⁾.

El EIB y la vasculitis nodular (VN) han creado controversia por su similitud clínica como histológica; no obstante, a pesar de que se ha intentado separar ambos cuadros, en la actualidad existe una tendencia a considerarlos como una sola enfermedad. Se utiliza el término general de vasculitis nodular si la causa es desconocida, y si está relacionada con la tuberculosis se denomina EIB^(2,11-13).

Etiopatogenia

En la actualidad la mayoría de los autores considera que tanto el EIB como la VN serían el mismo cuadro reactivo, relacionado con diversos factores etiológicos, entre los cuales se encuentra la tuberculosis, en especial en aquellas zonas geográficas donde la incidencia de tuberculosis es alta⁽⁹⁾. Existiría en algunos casos una reacción de hipersensibilidad retardada frente al bacilo tuberculoso u otros antígenos

bacterianos. Con las nuevas técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se ha conseguido identificar el ADN del *Mycobacterium tuberculosis* en las lesiones de EIB en muchos casos^(2,13). Sin embargo no se ha podido cultivar el bacilo. En la VN el mecanismo etiopatogénico exacto es desconocido; existiría un proceso vasculítico mediado por inmunocomplejos con la consiguiente necrosis de adipocitos y la aparición de inflamación granulomatosa⁽²⁾.

Características clínicas

El EIB se caracteriza por la aparición progresiva de nódulos o placas hipodérmicas predominantemente en la cara posterior de las piernas con descamación superficial (Figura 4). Las lesiones son múltiples, dolorosas a la presión, de consistencia firme, con una evolución crónica y recidivante. En el transcurso del proceso pueden ulcerarse (Figura 5) y curar dejando una cicatriz atrófica residual. La distribución de los nódulos es bilateral, los brotes se presentan sobre todo en invierno, asientan sobre piel eritemato-cianótica y es frecuente que empeoren por el frío; mientras unas lesiones inician su evolución, otras están terminándola por lo que es posible ver lesiones en diferentes etapas de evolución^(2,7,9,14). Se ha descrito también casos atípicos en varones entre 5% y 10%, lesiones unilaterales y casos con brotes de ubicación como los brazos, muslos y cara anterior de las piernas^(12,13).

El EIB se ha encontrado junto con tuberculosis activa en otros órganos, como nasofaringe⁽¹²⁾, riñón^(12,15,16) y endometrio⁽¹²⁾.

Exámenes de laboratorio

Los exámenes de laboratorio complementarios en general no aportan mayor información, la mayoría de las variables se encuentran en valores normales. En un inicio del cuadro clínico puede presentarse leve leucocitosis y velocidad de sedimentación ligeramente elevada. En casos asociados a tuber-



Figura 4. Izquierda: nódulo eritematoso subcutáneo. Derecha: placa subcutánea en la cara posterior de la pierna de una paciente joven



Figura 5. Placa subcutánea en la cara posterior de la pierna de una paciente joven que se ulceró.

culosis el PPD es positivo. En estos casos se debe buscar un foco activo, se solicitarán radiografías de tórax, baciloscopia de la expectoración⁽⁹⁾. Se ha propuesto el PCR del tejido como una herramienta adicional para el diagnóstico en el EIB; con series positivas que fluctúan entre 25% y 75%⁽¹²⁾.

Histopatología

Desde el punto de vista histopatológico el EIB es principalmente una paniculitis lobular^(13,17). (Figura 6) En estadios iniciales se forman discretas colecciones de células inflamatorias con predominio de neutrófilos; luego se van produciendo una necrosis extensa de los adipocitos del lóbulo, los cuales son fagocitados por los histiocitos transformándose en células de aspecto espumoso. En lesiones ya consolidadas se observa un aspecto granulomatoso compuesto de histiocitos,

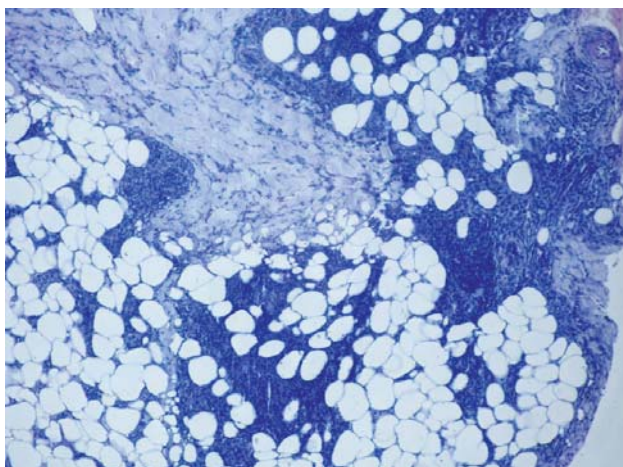


Figura 6. Paniculitis lobular con necrosis de los adipocitos e infiltrado compuesto de histiocitos, células epitelioides, linfocitos y células gigantes.

células epitelioides, células gigantes multinucleadas y linfocitos. Cuando se produce daño intenso de los vasos aparecen áreas extensas de necrosis caseosa y las lesiones muestran una histopatología de tuberculosis^(9,13) (Figura 7). Las tinciones de Ziehl-Nielsen no muestran presencia de la micobacteria.

Con respecto al compromiso de los vasos, según Requena y Sánchez Yus⁽¹³⁾, las venas y vénulas serían los vasos primariamente afectados, mientras que las arterias se afectarían secundariamente ya que quedarían atrapadas en las extensas áreas de necrosis caseosa del lobulillo.

Diagnóstico

Para realizar el diagnóstico certero del EIB es fundamental la correlación clínico-histopatológica, ya que no existe ningún signo clínico ni histopatológico patognomónico. Por ello frente a una lesión sospechosa de EIB, con clínica sugerente y PPD positivo es conveniente tomar una biopsia de una lesión reciente que incluya la hipodermis.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial del EIB debe realizarse con patologías que se presentan como nódulos o placas inflamatorias en las piernas, tales como el *eritema nodoso* del cual se distingue clínicamente por la ubicación de la lesión en el área pretibial. El EIB afecta además la zona posterior de las pantorrillas y porque el EIB tiende a ulcerarse y dejar cicatrices deprimidas^(8,9). En casos atípicos, la diferenciación entre ambos cuadros se puede realizar con la histopatología, ya que el eritema nodoso es una paniculitis con compromiso septal predominantemente, mientras el EIB principalmente lobulillar⁽⁹⁾. Otros diagnósticos diferenciales incluyen con la lipogranulomatosis subcutánea de Rothmann-Makai, periarteritis nodosa cutánea, permiosis nodular, picadura de artrópodos y el eritema multiforme dermal⁽⁸⁾.

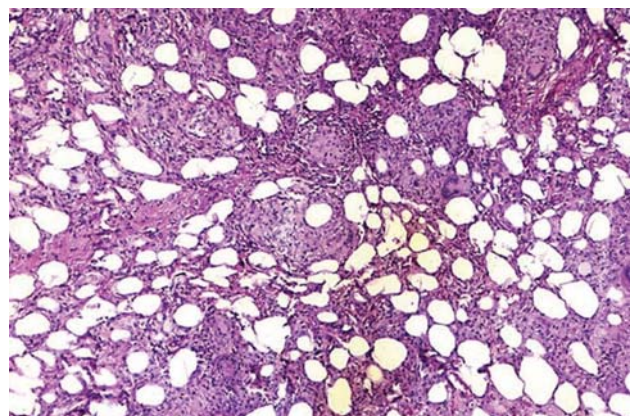


Figura 7. Inflamación lobulillar granulomatosa



Tratamiento

Para un tratamiento definitivo se deberá determinar la etiología del cuadro. Los diferentes tratamientos postulados para el EIB se orientan a la erradicación del bacilo con drogas antituberculosas con tres a 4 drogas (rifampicina 600 mg/día, isoniacida 200 mg/día, pirazinamida 1 500 mg/día y etambutol 1200 mg/día), durante 6 a 12 meses; o la utilización de corticoides para modular la respuesta inflamatoria^(9,14). También se sugiere el empleo de AINE, yoduro de potasio entre otras terapias.

Como medidas generales se recomienda el reposo, vendajes, tratamiento de los factores predisponentes, tales como insuficiencia venosa de las extremidades inferiores y obesidad.

Eritema nodoso leproso

Sinonimia: reacción leprosa tipo 2, lepra lepromatosa en reacción

El eritema nodoso leproso (ENL) se puede definir como una reacción inflamatoria aguda o subaguda, de origen inmunológico, que se presenta por lo general en la lepra lepromatosa (LL), en pacientes multibacilares; las lesiones se presentan como nódulos eritematosos, dolorosos, más palpables que visibles, los cuales se pueden reblandecer, ulcerarse y supurar, dejando cicatriz residual, iniciándose por la cara de extensión de los miembros inferiores, para luego generalizarse

Etiopatogenia

Los episodios reaccionales en el ENL, sería consecuencia de la modificación de la inmunidad humoral⁽¹⁹⁾, con formación de complejos inmunes antígeno – anticuerpo fijos o circulantes. Estos inmunocomplejos se depositan en el tejido granulomatoso, los cuales fijan complemento, con propiedades quimiotácticas atrayendo polimorfonucleares, aumentando la inflamación cuya expresión es el ENL⁽¹⁹⁾.

La secuencia de eventos en el ENL se inicia con un factor desencadenante, no relacionado como una infección viral o bacteriana, una vacunación, embarazo o un periodo agudo de estrés; las células CD4 invaden al granuloma lepromatoso el cual induce la activación de las células B y de las células plasmáticas produciendo anticuerpos. Estos anticuerpos reaccionan con los antígenos del *M. leprae* formando inmunocomplejos causando depósitos de complemento y provocando el aflujo de neutrófilos cuyas enzimas y productos como los superóxidos son los responsables de la destrucción del tejido⁽¹⁹⁾. Citoquinas proinflamatorias se han encontrado en el ENL, indicando su participación, como lo demuestran la fiebre y la leucocitosis presentes. Las citoquinas proinflamatorias presentes aumentadas principalmente son TNF-alfa, IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, INF-gama, IL-10 y IL-12, entre otras⁽²⁰⁾. Recientemente se ha incriminado al TNF-alfa como un importante elemento en el desarrollo del ENL⁽¹⁹⁾.

Características clínicas

La severidad, duración y órganos afectados en el ENL son variables. Las características clínicas de las lesiones cutáneas están representadas como nódulos eritematosos o eritematopigmentados, violáceos, de superficie lisa, más palpables que visibles, habitualmente dolorosas al tacto, los cuales pueden reblandecerse, erosionarse, ulcerarse y supurar drenando un material de aspecto purulento, material estéril, rico en polimorfonucleares y en bacilos ácido-alcohol resistentes. Las lesiones se distribuyen característicamente, iniciándose por la cara de extensión de los miembros inferiores, para luego generalizarse. Las lesiones de ENL son más comunes en la superficie posteroexterna de los miembros superiores y anteroexterna de los muslo, pero pueden observarse en cualquier parte del cuerpo, como el tronco y aún en la cara^(19,21). Las lesiones evolucionan por brotes, aparecen y desaparecen quedando siempre algunas lesiones en evolución variable. Con frecuencia se acompaña de síntomas generales como fiebre, malestar general, escalofríos, decaimiento progresivo, cefalea, insomnio, mialgias, neuritis, artralgias y postración general.

Exámenes de laboratorio

Es frecuente que se acompañe de leucocitosis y están incrementados diversas citoquinas, proteinuria y parámetros aumentados de daño hepatoesplénico y renal.

Histopatología

El examen histopatológico de los nódulos revelan una paniculitis septal y lobulillar, infiltración de polimorfonucleares neutrófilos, vasculitis leucocitoclástica mediada por complejos inmunes y abundantes macrófagos con bacilos ácido-alcohol resistentes fragmentados. Se puede observar edema, aumento de vascularidad, áreas de necrobiosis de variable intensidad y extensión. Estas modificaciones histopatológicas predominan en el área dermo-hipodérmica, se puede extenderse al tejido graso^(13,19).

Diagnóstico

Para hacer el diagnóstico del ENL son importantes los criterios clínicos e histopatológicos.

Diagnóstico diferencial

Debe incluir la tuberculosis, infecciones bacterianas y virales, colagenosis, sarcoidosis, erupción medicamentosa, micosis profundas y el síndrome de Sweet.

Tratamiento

El tratamiento debe ser instaurado rápidamente para evitar las extensas lesiones causantes y las devastadoras incapacidades.



- Corticoides

El tratamiento de elección del ENL grave es con corticoides, prednisona a la dosis de 30 a 60 mg diarios; esto controla la sintomatología en 24 a 72 horas. Luego la dosis se puede reducir gradualmente 10 mg por semana hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 20 mg diarios⁽¹⁹⁾.

- Talidomida

Para algunos autores la talidomida está indicado como primera elección a la dosis de 400 mg diarios, con disminución de la dosis según la respuesta clínica. La talidomida es muy efectiva para controlar el ENL; tiene menos efectos secundarios que los corticoides, pero tiene la grave desventaja de ser teratogénico y debe evitarse el embarazo con anticoncepción segura. El tratamiento se inicia con una dosis de 200 mg, 2 veces al día, o de 100 mg, cuatro veces al día, y en general, el ENL se controla en 72 horas. Luego se disminuye la dosis en forma gradual y puede ser que sea necesario una dosis de mantenimiento diario de 50 a 100 mg, durante largos periodos de tiempo⁽²²⁻²⁴⁾.

- Clofazimina o riminofenazina (Lampren®)

También es efectiva para el tratamiento del ENL, pero menos potente que los corticoides y su efecto tarda de 4 a 6 semanas, por lo que constituye un medicamento de ayuda y no debe iniciarse nunca su administración de forma aislada para tratar el ENL grave.

La clofazimina es usada por sus propiedades antiinflamatorias, inhibiendo la fagocitosis y estabilizando la membrana lisosomal por lo cual evita la liberación de enzimas y el daño tisular. Se emplea usualmente a la dosis de 300 mg diarios (100 mg, tres veces al día) por un periodo de 3 meses. Su acción terapéutica es lenta y sus efectos comienzan a observarse después de 4 a 6 semanas de haber iniciado el tratamiento. Se considera que la clofazimina es superior a la talidomida en el control del ENL recurrente. Es la droga de elección en pacientes reaccionales en los que está contraindicada la talidomida. Cuando esta situación no existe la clofazimina puede combinarse con la talidomida, a dosis convencionales, para el control del ENL. La clofazimina también puede combinarse con corticoides (prednisona)^(19,25).

- Cloroquina

La cloroquina se usa en el ENL debido a sus propiedades antiinflamatorias, inmunorreguladoras y levemente inmunosupresora, inhibe la quimiotaxis de los macrófagos, eosinófilos y neutrófilos, disminuyendo la intensidad de la inflamación. La dosis habitual es de 500 a 750 mg, por día, disminuyendo y suspendiendo la medicación tan pronto lo permita la condición del paciente. La toxicidad ocular es el efecto secundario más frecuente de esta droga⁽¹⁹⁾.

- Colchicina

Su actividad en el ENL se basa en la efectividad de la supresión de la reacción de Arthus en conejos, reacción similar a la reacción lepromatosa (ENL), inhibiendo la migración de los polimorfonucleares. La dosis es de 1,5 a 3 mg/día⁽¹⁹⁾.

- Levamisol

Droga inmunomoduladora que ha sido usado en el tratamiento del ENL con resultados variables. La dosis usual es de 1,5 mg al día, por dos días consecutivos, cada semana, según la intensidad del cuadro y mejoría del paciente.

- Antibióticos

El uso de los antibióticos (tetraciclina o doxiciclina) en el tratamiento del ENL está basado en sus propiedades antiinflamatorias o inmunosupresoras. Inhibe la quimiotaxis de los polimorfonucleares y la colagenasa. La dosis empleada es de 1 g diario, repartido en 2 a 4 tomas, o doxiciclina, 100 mg, dos veces al día⁽¹⁹⁾.

Fenómeno de Lucio

Sinonimia: Reacción de Lucio o eritema necrosante

El fenómeno de Lucio (FL) es otra variante de la reacción leprosa, descrita en 1853 por Rápale Lucio, para algunos autores es un subtipo del ENL mediada por inmunocomplejos, que aparece en pacientes con lepra lepromatosa difusa generalizada (lepra difusa pura y primitiva denominada lepra bonita), caracterizada clínicamente por úlceras necróticas precedidas de máculas eritematosas e histopatológicamente por una vasculitis necrosante del plexo subpapilar^(13,26,27).

Epidemiología

El fenómeno de Lucio es más prevalente en México y América Central y es poco frecuente en otros grupos étnicos y está limitada a pacientes con lepromatosis de Latapi, enfermedad descrita por Fernando Latapi en 1941, y que es una forma particular de lepra lepromatosa no nodular difusa⁽²⁶⁾.

Patogenia

El mecanismo patogénico del fenómeno de Lucio consiste en una modificación o exacerbación de la respuesta inmune humoral con formación de complejos inmunes antígeno – anticuerpo fijos o circulantes, dando como resultado una vasculitis necrosante por inmunocomplejos⁽¹⁹⁾.

Características clínicas

En general, 3 a 4 años después del inicio de la lepra, usualmente en pacientes no tratados se instala el fenómeno de Lucio, con la aparición de máculas eritematosas dolorosas, mal definidas en las piernas, que en pocos días van tomando un color purpúrico, cada vez se tornan más oscuros y evolucionando a una escara con necrosis y úlceras figuradas con bordes netos cortados en



pico que cicatrizan con dificultad. Las lesiones evolucionan en diferentes estadios de tiempo en semanas y se ven en un momento dado lesiones de todo tipo. El proceso se inicia en las piernas en forma ascendente, miembros inferiores, glúteos, tronco, miembros superiores y suben poco a poco hasta llegar a la cara sitio menos frecuente, el cual es de mal pronóstico. Las lesiones se resuelven en un periodo de varios días a unas cuatro semanas, dejando una cicatriz atrófica^(26,27). Las lesiones varían de tamaño y magnitud, de unas pocas lesiones pequeñas en los tobillos a muchas lesiones grandes y ulceradas que ponen en riesgo la vida⁽²⁶⁾. Se acompaña de fiebre, malestar general, poliartralgias, poliadenopatías, neuritis, orquitis e iridociclitis.

Exámenes de laboratorio

Están presentes: anemia, leucocitosis y desviación izquierda; en la linfa hay un alto índice bacilosκόpico.

Histopatología

El fenómeno de Lucio es un proceso inflamatorio más dermal que una paniculitis. Las lesiones muestran una vasculitis necrosante de los vasos pequeños de la dermis superior y media que resulta en ulceración de la epidermis. El infiltrado inflamatorio esta compuesto de histiocitos espumosos que contienen numerosos bacilos alcohol – ácido resistentes. Los bacilos pueden demostrarse dentro de las células endoteliales. Ocasionalmente el proceso se extiende al tejido celular subcutáneo, con vasculitis de los vasos pequeños en los lóbulos de grasa^(13,27). Las lesiones cutáneas del FL muestran un infiltrado inflamatorio menos intenso que las lesiones del ENL⁽¹³⁾.

Tratamiento

La talidomida se ha usado en el tratamiento del fenómeno de Lucio. Algunas veces se han empleado corticoides sistémicos para controlar estas reacciones leprosas. La ulceración recurrente severa debido a la vasculitis subcutánea profunda está a menudo acompañado por vasculitis sistémica, y este tipo de reacción leprótica puede ser fatal^(13,27).

Paniculitis asociada a enfermedad de Crohn

Sinonimia: enteritis granulomatosa

La enfermedad de Crohn (EC), es un proceso inflamatorio crónico de origen desconocido, caracterizado por la inflamación granulomatosa segmentaria del tracto digestivo que puede afectar desde la boca al ano; así como manifestaciones cutáneas en alrededor de 25% a 30% de los pacientes, especialmente las de tipo inespecífico o reactivo, pudiendo en algunos casos ser el primer síntoma de la enfermedad⁽²⁰⁻³²⁾.

Epidemiología

La paniculitis asociada a la enfermedad de Crohn es rara. La EC puede empezar a cualquier edad, pero es más común entre

los 15 y 40 años de edad. La incidencia es de 10 a 20 casos por 100 000 de la población y se ha incrementado en la reciente década^(30,31). La incidencia es similar en ambos sexos⁽²⁹⁾.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas gastrointestinales incluyen diarrea crónica, dolor abdominal, fiebre, pérdida de peso, desarrollo de abscesos, fístulas y obstrucción intestinal⁽³⁰⁾. El compromiso cutáneo está usualmente caracterizado por abscesos, senos y fístulas sobre el área genital y perianal. Cuando existe compromiso de las extremidades inferiores, éstas tienen la apariencia clínica similar al eritema nodoso. Sin embargo se ha descrito eritema nodoso auténtico en pacientes con enfermedad de Crohn⁽¹³⁾.

Laboratorio

Los datos de los exámenes de laboratorio son inespecíficos en cuanto al proceso y localización y pueden ser de ayuda para valorar la severidad de la enfermedad. Se puede observar anemia, velocidad de sedimentación globular aumentada, disminución de la albúmina, aumento de proteína C reactiva y los exámenes radiográficos convencionales⁽³²⁾.

Histopatología

Histopatológicamente las lesiones se caracterizan por granulomas no caseificantes compuestos de histiocitos epitelioides y compromiso de todo el espesor de la dermis con una morfología muy similar al de la enfermedad intestinal. Cuando compromete el panículo adiposo, la histopatología se caracteriza por una paniculitis principalmente lobular de granulomas no caseificantes dentro de los lóbulos de grasa y vasculitis linfocítica comprometiendo la pared de los vasos de mediano tamaño en la unión de la dermis y el tejido celular subcutáneo⁽¹³⁾.

Tratamiento

Como tratamiento se pueden emplear corticoides sistémicos, antibióticos de amplio espectro activos contra la flora entérica gramnegativa y anaerobia. Son eficaces en las complicaciones supurativas como abscesos, senos o fístulas infectadas. El metronidazol 1,5 g/día ha demostrado ser beneficioso para el tratamiento de las lesiones perianales. Los inmunomoduladores, especialmente azatioprina, a la dosis de 2 a 3,5 mg/kg/día, y la 6-mercaptopurina, 1,5 a 2,5 mg/kg/día, ambas por vía oral han demostrado su eficacia. El metotrexato, 25 mg, IM o SC, una vez por semana, beneficia a algunos pacientes con enfermedad refractaria a los corticoides y que han dejado de responder a la azatioprina y 6-mercaptopurina. Otros tratamientos inmunomoduladores posibles son los bloqueadores de la IL-12, los anticuerpos CD-4, los inhibidores de las moléculas de adhesión y las citoquinas reguladoras negativas⁽³¹⁾.



PANICULITIS INMUNOLÓGICAS

Paniculitis lúpica

Sinonimia: lupus eritematoso profundo

La paniculitis lúpica es una paniculitis lobulillar crónica y recurrente, forma clínica poco común del lupus eritematoso cutáneo, que se presenta en pacientes con lupus eritematoso discoide o lupus eritematoso sistémico, o puede presentarse en forma aislada. Clínicamente se caracteriza por nódulos profundos únicos o múltiples o confluyendo formando placas infiltradas de bordes bien definidos, y en su evolución van a la atrofia⁽¹⁾.

La primera descripción de la paniculitis lúpica fue hecha por Kaposi, en 1883⁽³⁴⁾, y, en 1840, Irgang introduce el término de lupus eritematoso profundo⁽³⁵⁾. Tuffanelly, Peter y Winkelman la denominan paniculitis lúpica^(36,37). Fountain y Sánchez NP y col. detallan sus características histológicas más precisas⁽³⁸⁾.

Epidemiología

La paniculitis lúpica se presenta más frecuentemente en mujeres en la relación de 4:1. Suele aparecer entre los 30 y 60 años de edad, es poco frecuente en la infancia y existen algunos casos asociados a lupus eritematoso neonatal⁽⁴⁰⁾. Tienen la misma distribución por sexo y edad que otras formas de la enfermedad⁽³⁾.

La paniculitis lúpica es una variedad poco frecuente del lupus eritematoso cutáneo, representa aproximadamente del 1% al 3% de todos los casos. Puede ser la única manifestación clínica en más del 50% de los casos. Entre 20% y 50% de los casos están asociada a lupus eritematoso discoide y en 10% y 35% con el lupus eritematoso sistémico^(2,13,39,41).

Patogenia

La etiopatogenia de la paniculitis lúpica es similar al lupus eritematoso cutáneo crónico o sistémico. Hay una serie de factores genéticos y ambientales que pueden tener relación con el desarrollo del lupus eritematoso⁽¹⁾.

La paniculitis lúpica puede estar asociada a otras enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoidea, síndrome de Sjögren, tiroiditis de Hashimoto y púrpura trombocitopénica.

Manifestaciones clínicas

Las lesiones de la paniculitis lúpica consisten en nódulos subcutáneos únicos o múltiples, que a veces confluyen formando placas y en su evolución van a la atrofia. Los nódulos son firmes, móviles y en ocasiones pueden llegar a ulcerarse. Suele existir eritema en la superficie de los nódulos. Las lesiones suelen aparecer después de traumatismos, intervenciones quirúrgicas e inyecciones, entre otros^(2,42,43).

La localización más frecuente de las lesiones es en la cara, cuero cabelludo y miembros (parte proximal de los brazos y piernas), pero también pueden aparecer en las manos, mamas, glúteos o en el tronco. El tamaño de las lesiones varía de 1 cm a 4 cm. Es rara la disposición lineal de las lesiones^(22,43).

Se han descrito casos de paniculitis lúpica generalizada y asociada al síndrome antifosfolípídico sin deficiencia de complemento⁽⁴⁴⁾.

En casos raros la paniculitis lúpica de la mama (mastitis lúpica) puede simular un carcinoma de mama en el examen físico y en la mamografía. También puede presentarse calcificaciones⁽³⁾.

Hallazgos de laboratorio

La paniculitis lúpica en general está acompañada por otras manifestaciones clínicas o serológicas de la enfermedad. Los anticuerpos antinucleares suelen ser positivos, aunque a títulos bajos. Se puede encontrar algunas veces factor reumatoideo positivo y presentar pruebas falsas positivas para sífilis^(2,3).

En el 70% de los casos los estudios de inmunofluorescencia directa revela una banda positiva de IgG, IgA, IgM o complemento C3, C4, C1q y fibrina en la unión dermoepidérmica. En las lesiones más antiguas el depósito es homogéneo, en tanto que en las lesiones recientes el depósito es granular⁽⁴³⁾.

Histopatología

Los criterios histopatológicos mayores necesarios para el diagnóstico de paniculitis lúpica incluyen necrosis hialina de la grasa, agregados linfocíticos o formación de folículos linfoides, paniculitis linfocítica periseptal o lobular y calcificación⁽³⁸⁾. (Figura 8) Cambios menores incluyen cambios de lupus eritematoso discoide, hialinización de la zona subepidérmica, depósitos de mucina, inflamación vascular linfocítica y colección de células plasmáticas y eosinófilos. La membrana basal dermoepidérmica y los capilares dérmicos se observa engrosada con la coloración de PAS⁽⁴³⁾.

Diagnóstico diferencial

Se debe diferenciar con todas las lesiones nodulares profundas eritematovioláceas. La biopsia cutánea se impone para el diagnóstico.

Tratamiento

El tratamiento puede ser difícil en las formas crónicas de paniculitis lúpica. El tratamiento local se realiza con corticoides potentes o con triancinolona intralesional. Se utilizarán fotoprotectores de alto grado que no permitan el paso de los rayos UVA y UVB⁽⁴³⁾. Adicionalmente, evitar exposición solar, los fríos intensos, el calor y los traumatismos localizados.



Pueden ser efectivos en el manejo de la paniculitis lúpica la dapsona, 100 a 200 mg/ día; la hidroxiclороquina, 200 mg/ día, o el sulfato de cloroquina, 200 a 300 mg/día, previo examen oftalmológico del paciente. En casos refractarios se pueden utilizar corticoides sistémicos y fármacos inmunosupresores. Otra alternativa es el empleo de la talidomida, a la dosis de 100 mg/día, teniendo cuidado en las mujeres de edad fértil por su teratogenicidad. Se han utilizado la acitretina o derivados retinoides para las formas hipertróficas, el alfa-interferón y la clofazimina^(3,43).

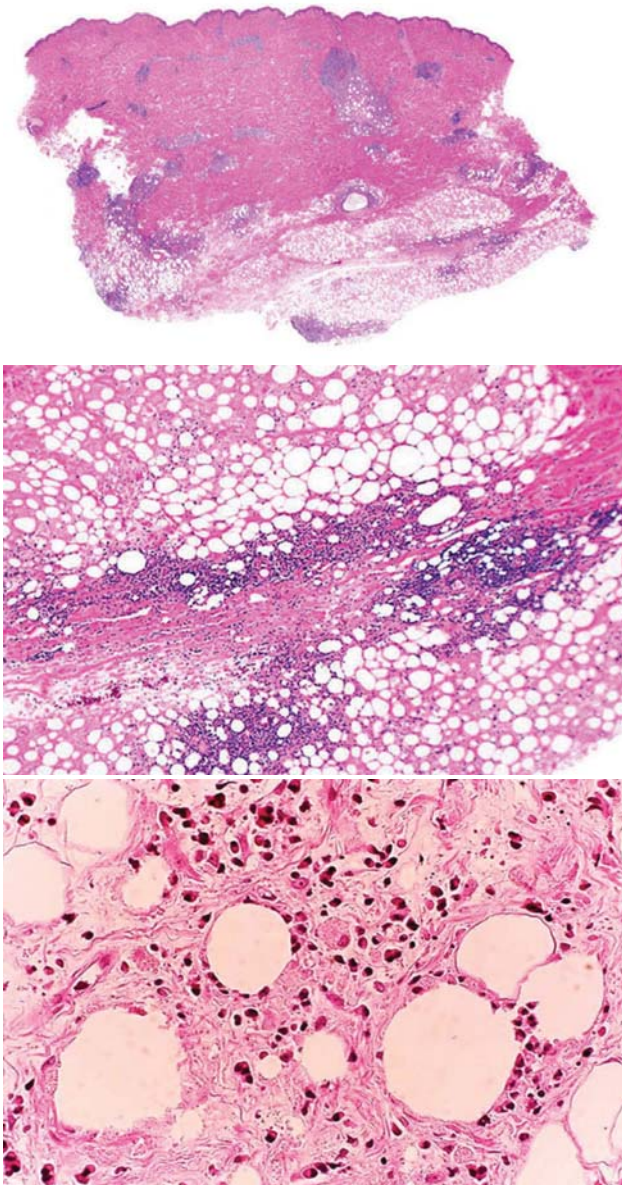


Figura 8. Arriba: paniculitis lúpica, compromiso fundamentalmente lobular y focos de compromiso septal. Medio: infiltrado inflamatorio trabecular y lobular. Abajo: infiltrado de linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos

Paniculitis hipocomplementémica

Sinonimia: Paniculitis con deficiencia de complemento

El sistema de complemento es el mecanismo efector más importante de la respuesta inmune, su activación se produce en cascada por dos vías, la clásica activada por inmunocomplejos circulantes que contiene IgG o IgM, y la alternativa que se activa por componentes de la pared celular de microorganismos. Ambas vías confluyen y generan diversas actividades biológicas proinflamatorias. La hipocomplementemia suele indicar enfermedad por depósitos de inmunocomplejos, en la que se produce consumo de complemento.

Aunque las deficiencias de complemento son mejor conocidas por su asociación con los síndromes de lipoatrofia parcial, ellos también han sido reportados en la paniculitis lobular. La asociación de paratoproteína IgE y severa depleción adquirida del inhibidor C1-esterasa con episodios de paniculitis nodular y hepatitis se han reportado⁽¹⁾.

Paniculitis asociada a dermatomiositis

La paniculitis en la dermatomiositis es menos frecuente que en el lupus eritematoso y la esclerodermia⁽¹³⁾. La primera descripción fue hecha por Weber y Gray, en 1924⁽⁴⁵⁾. Se presenta con más frecuencia en adultos. Se ha documentado casos asociados a dermatomiositis juvenil y se ha descrito en pacientes con polimiositis⁽⁴⁵⁾.

Manifestaciones clínicas

La paniculitis en la dermatomiositis se presenta típicamente como nódulos o placas induradas grandes, primariamente localizadas sobre los brazos, muslos y nalgas, antes o después del desarrollo de una dermatomiositis. Las lesiones a menudo son eritematosas y dolorosas, en su evolución no suelen presentar ulceración y no tienden a la curación espontánea^(2,45).

En algunos pacientes las lesiones de paniculitis están presentes en asociación con otras lesiones cutáneas características de dermatomiositis, mientras en otros casos la paniculitis es la única manifestación de la enfermedad⁽¹³⁾.

Hallazgos de laboratorio

Consistentes con la dermatomiositis.

Histopatología

Los hallazgos histopatológicos de las lesiones de paniculitis asociada con dermatomiositis son similares a los de la paniculitis lúpica. Es una paniculitis principalmente lobular. Se observa alteración vacuolar de la interfase dermoepidérmica, infiltrado linfohistiocitario superficial y profundo. En el tejido celular subcutáneo se observa linfocitos con células plasmáticas entre los adipocitos^(13,45). Las bandas de colágeno del septo muestran esclerosis hialina, y progresivo reem-



plazo de la grasa por tejido fibroso. Adicionalmente, engrosamiento de los vasos de los lóbulos de grasa, vasculitis linfocítica que compromete las arteriolas del septo y calcificación⁽¹³⁾. Menos frecuentemente que en las lesiones de paniculitis lúpica y morfea profunda se observan folículos linfoides con o sin formación de centros germinales.

Tratamiento

Los corticoides son el tratamiento de elección, con respuesta rápida y completa resolución. En algunos casos es necesario la adición de metotrexato.

Paniculitis asociada a artritis reumatoidea

La artritis reumatoidea es una enfermedad multisistémica, autoinmune del tejido conectivo. La marca de la enfermedad es una poliartritis progresiva comúnmente simétrica que puede resultar en la destrucción de la función de la articulación y prematura morbilidad y mortalidad. Las manifestaciones extraarticulares son observadas, a menudo en las formas más agresivas de la enfermedad. Múltiples órganos pueden ser afectados, entre ellos la piel. La manifestación cutánea más frecuente y mejor conocida es el nódulo reumatoideo, pero una variedad de manifestaciones cutáneas pueden ser vistas⁽⁴⁶⁾. En algunos pacientes con artritis reumatoidea pueden observarse la aparición aguda de nódulos profundos, dolorosos en las piernas. En el estudio histopatológico se observa una paniculitis lobulillar neutrofílica. Este cuadro hay que diferenciarlo de los nódulos reumatoideos y de la nodulosis reumatoidea por metotrexato⁽²⁾.

Paniculitis lipoatrófica

Sinonimia: paniculitis autoinmune, paniculitis del tejido conectivo

La paniculitis lipoatrófica se refiere específicamente a la pérdida de la grasa subcutánea debido a un proceso inflamatorio previo que afecta los lóbulos de grasa y algunas veces el septo fibroso^(1,13).

La etiología de la paniculitis lipoatrófica es desconocida, es probable que los adipocitos sean lesionados por un mecanismo autoinmune mediado por linfocitos⁽¹⁾. La nomenclatura es confusa y hay considerable superposición con otras entidades clínicas. En la literatura, algunos casos de paniculitis lipoatrófica fueron considerados como el síndrome de Weber-Christian o el síndrome de Rothman-Makai. La paniculitis lipofágica primaria ha sido descrita en adultos y niños como una condición aguda benigna, o como una enfermedad crónica recurrente incapacitante, la histopatología granulomatosa observada es previo al desarrollo de la lipoatrofia, de allí el término usado de paniculitis lipofágica. La paniculitis del tejido conectivo es una rara forma de paniculitis que afecta los lóbulos y el septo y conduce al desarrollo de prominente lipoatrofia. Ha sido descrita en mujeres adultas y niños. Epi-

sodios de paniculitis linfocítica intensa también conduce a lipoatrofia, y histopatológicamente no hay evidencia de hialinización del tejido graso y colágeno, el cual es típico de la paniculitis lúpica⁽⁴⁷⁾.

Histopatológicamente las lesiones de paniculitis lipoatrófica muestran una paniculitis lobulillar con un infiltrado mixto de linfocitos y macrófagos⁽¹⁾.

Varias enfermedades autoinmunes se han reportado en asociación con paniculitis lipoatrófica, como tiroiditis de Hashimoto, artritis reumatoidea y diabetes mellitus^(1,47).

Tratamiento

Los corticoides sistémicos son efectivos en altas dosis. Los antimaláricos hidroxiquina o cloroquina son los tratamientos más aceptados. La cirugía reconstructiva o los implantes aloplásticos se han usado en casos severos de paniculitis lipoatrofia.

PANICULITIS ENZIMÁTICAS

Paniculitis pancreática

Sinonimia: necrosis grasa subcutánea por enfermedad pancreática o paniculitis enzimática

La paniculitis pancreática, es la asociación de necrosis grasa subcutánea como un fenómeno a distancia de una enfermedad inflamatoria o neoplásica del páncreas⁽⁴⁸⁾. La primera asociación entre patología pancreática y necrosis grasa fue descrita por Chiari, en 1883^(48,49), y la asociación entre paniculitis, poliartrópata y cáncer de páncreas por Berner, en 1908⁽⁴⁸⁾. Szymanski y Bluefarb describieron los hallazgos histopatológicos patognómicos de la necrosis nodular grasa subcutánea^(48,49).

Incidencia

La paniculitis pancreática es un proceso poco frecuente, pero debido a su similitud con la enfermedad de Weber-Christian probablemente fueron reportados bajo este diagnóstico. Los hombres son más afectados que las mujeres⁽⁵⁰⁾.

Etiología y patogénesis

Las enfermedades pancreáticas que se asocian a la necrosis grasa subcutánea son variadas; en un 80 a 100% de los casos se observa relacionado a una pancreatitis o un carcinoma del páncreas^(48,49).

Aunque la mayoría de casos de paniculitis pancreática esta asociado con la elevación de enzimas pancreáticas, el mecanismo para la distribución y efectos de éstas enzimas sobre el tejido adiposo periférico es desconocido⁽⁵⁰⁾. Se ha propuesto que la liberación de enzimas pancreáticas proteolíticas y lipofílicas a la circulación portal y linfática, tales como la amilasa y lipasa, que hidrolizan la grasa a glicerol y ácidos



grasos son los responsables de la necrosis grasa subcutánea, periarticular e intramedular^(48,51). La paniculitis pancreática es la manifestación clínica más característica de este proceso, caracterizándose habitualmente por el desarrollo de lesiones nodulares eritematosas subcutáneas con tendencia a la ulceración, pudiendo en algunos casos ser la primera manifestación de una necrosis grasa pancreática subyacente^(48,52).

Manifestaciones clínicas

La paniculitis pancreática se presenta como nódulos subcutáneos eritematosos, dolorosos o no, de 1 a 5 cm de diámetro. Suelen localizarse en más del 90% de los casos en la región pretibial⁽⁴²⁾. (Figura 9) Otras localizaciones son los muslos, glúteos, brazos y abdomen. El número de lesiones varía, generalmente es menor de 10, aunque pueden llegar a ser hasta cientos. En la mayoría de los casos, las lesiones involucionan y dan lugar a una cicatriz atrófica. Si la necrosis grasa es intensa, la lesión puede evolucionar a la formación de abscesos estériles, los que pueden abrirse al exterior y drenar un material oleoso espeso, de color marrón^(42,52).

A menudo, la necrosis grasa subcutánea se acompaña de otros hallazgos relacionados con sus efectos en otros órganos. La artritis se observa en 54% a 88% de los casos y puede ser monoarticular, oligoarticular y, más raramente, poliarticular. También puede ser intermitente, migratoria o persistente. El examen del líquido articular revela la presencia de ácidos grasos libres, lo que sugiere que se debe a una necrosis grasa adyacente al espacio articular. Otros hallazgos son la necrosis de la grasa medular del hueso, poliserositis y el infiltrado y embolismo pulmonares. Los síntomas abdominales pueden estar completamente ausentes⁽⁴²⁾.

Hallazgos de laboratorio

Los análisis de laboratorio son útiles para establecer el diagnóstico. En muchos pacientes están elevadas las amilasas, lipasas o ambas, por lo que deben realizarse la determinación de las dos enzimas^(42,50-53). Un 60% de los pacientes presenta eosinofilia periférica.

Histopatología

La histopatología de la paniculitis pancreática es característica. Paniculitis lobular con áreas focales de necrosis de coagulación de los adipocitos con células fantasmas anucleadas, un fino material granular basofílico en su citoplasma, a modo de calcificación. Los adipocitos fantasma se encuentra agrupados en el centro del lóbulo, rodeados por un infiltrado inflamatorio con neutrófilos^(13,42,52) (Figura 10). Algunos autores proponen que la alteración inicial se desarrolla a nivel septal, con daño a las células endoteliales de los vasos sanguíneos. Esto permitiría el paso de las enzimas pancreáticas desde la sangre a los lóbulos, conduciendo a la necrosis de los adipocitos^(13,49,54).



Figura 9. Paniculitis pancreática. Nódulo subcutáneo eritematoso, (Dra. Z. Kumakawa, Dr. C. Galarza).

Diagnóstico

Dado que la paniculitis pancreática puede aparecer en ausencia de síntomas abdominales, tienen predilección por las regiones pretibiales e ir acompañado de síntomas articulares, el diagnóstico diferencial debe establecerse con la mayoría de las formas de paniculitis, principalmente con el eritema nodoso. La distinción puede realizarse mediante la biopsia cutánea, las determinaciones de los niveles de amilasa y lipasa, especialmente, y si existe eosinofilia periférica, con la búsqueda de una neoplasia pancreática⁽⁴²⁾.

Tratamiento

Se basa fundamentalmente en resolver la causa pancreática.

Paniculitis asociada a déficit de alfa-1-antitripsina

La paniculitis por deficiencia de alfa-1-antitripsina (α -1-AT) es una enfermedad hereditaria por deficiencia enzimática, poco frecuente, caracterizada por nódulos y placas subcutáneas múltiples, induradas, eritematosas y dolorosas, localizadas en el tronco y raíz de los miembros, con tendencia a la ulceración, evoluciona en forma crónica con brotes cutáneos recurrentes, pudiendo ocurrir involución espontánea⁽⁵⁵⁾.

Epidemiología

Esta paniculitis fue descrita por Warter en 1972 como enfermedad de Weber-Christian, pero con la llegada de nuevas técnicas diagnósticas, fue separado de la misma, como ocurrió con otras paniculitis⁽⁵⁵⁾. La incidencia de la deficiencia homocigota, fenotipo ZZ en la población del norte de Europa y en EE UU es de 1: 2 500 a 3 500^(47,55). La deficiencia de α -1-AT es más frecuente en el sexo masculino en la relación de 6:1 respecto al sexo femenino, la paniculitis no tiene predominancia de sexo. Puede aparecer a cualquier edad. Se han descrito casos desde la primera infancia, pero es más frecuente en la tercera y cuarta décadas de la vida. Se ha descrito en ocasiones varios miembros de la familia afectados^(2,55).

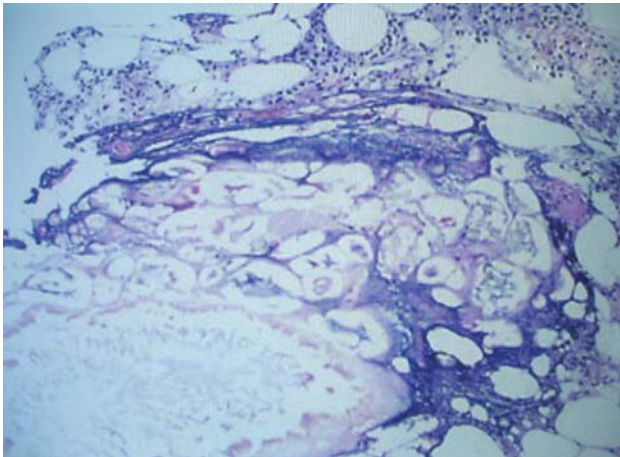


Figura 13. Necrosis grasa y células fantasma características son características de la Paniculitis pancreática.

Etiología y patogenia

La α -1-AT es una glicoproteína de 52 kDa, inhibidor de proteinasas que es sintetizado especialmente en los hepatocitos y que regula la tripsina y otras enzimas proteolíticas. Cuando existen niveles insuficientes de α -1-AT la activación de las enzimas proteolíticas puede llevar a daño tisular grave, con importantes alteraciones sistémicas como enfisema, cirrosis, vasculitis, urticaria, angioedema y paniculitis^(55,56).

La deficiencia de α -1-AT es un defecto hereditario común en caucásicos. La síntesis de α -1-AT está codificada por genes que se localizan en el cromosoma 14. El locus es pleomórfico y se han identificado más de 90 alelos provenientes de su mutación. La mayoría de casos de paniculitis ha ocurrido en pacientes con herencia homocigóticos (fenotipos SS y ZZ) y suele ser más severa; y más raramente en heterocigóticos (fenotipo MZ), los cuales suelen tener moderada deficiencia enzimática^(2,55,56).

La exacta patogénesis de la paniculitis no es clara. La elastasa neutrofílica es uno de los blancos primarios de la α -1-AT. Su deficiencia provoca lesiones tisulares por daño vascular y severa inflamación, debido a fallas en el bloqueo de la acción proteolítica enzimática de los leucocitos polimorfonucleares, cuyas proteasas digieren la membrana basal de los vasos sanguíneos. Hay incremento de la permeabilidad vascular, de la cascada del complemento y fibrinólisis anormal. La severa inflamación es el resultado de la activación de los linfocitos, neutrófilos y macrófagos, que conduce a una necrosis tisular secundaria a la acción sin freno de la proteasa, producida por estas células^(47,55-57).

Manifestaciones clínicas

La enfermedad se caracteriza por presentar nódulos y placas subcutáneas profundas entre 1 y 5 cm, dolorosos, indurados, eritematosos con tendencia a la formación de abscesos y ulceración con drenaje de un líquido claro o serosanguinolento. Las lesiones se localizan en el tronco o raíz de los miembros, suelen ser múltiples, existe una historia previa de traumatismo como factor desencadenante que inducen la activación de la proteasa que inicia una incontrolada cascada inflamatoria. Se acompañan de afectación del estado general, fiebre, náuseas, vómitos, pérdida de peso, anemia. Se ha descrito asociada a enfisema pulmonar, hepatitis no infecciosa, cirrosis hepática, uveítis anterior, vasculitis cutánea, angioedema adquirido, urticaria, diatesis hemorrágica, tromboflebitis, artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, fibrosis pancreática, asma y psoriasis severa^(2,55).

Hallazgos de laboratorio

El dosaje de α -1-AT sérico está disminuido (valor normal 120 a 340 mg/dl). Esto siempre debe ser investigado en los casos de paniculitis severa ulcerada sin explicación aparente⁽³⁾.

Histopatología

Histológicamente las lesiones cutáneas de paniculitis por deficiencia de α -1-AT muestran una severa necrosis de los lóbulos de grasa con infiltración de neutrófilos; a menudo hay grandes áreas de pániculo adiposo normal junto a zonas necróticas. Es muy típica la destrucción de la dermis reticular con desaparición de las fibras elásticas, seguida de disolución del colágeno y necrosis licuefactiva, que invade secundariamente a los septos y lóbulos adiposos. Posteriormente lipófagos y células gigantes reemplazan a los adipocitos y el infiltrado se torna linfohistiocitario. Con frecuencia se observa la persistencia de neutrófilos, constituyendo una conjunción de cambios inflamatorios agudos y crónicos^(1,13,55,58).

Diagnóstico

El diagnóstico se sugiere por la ausencia de globulina alfa-1 en el espectro electroforético y se confirma por la determinación directa de α -1-AT. Ésta debe ser solicitada siempre ante una paniculitis grave con ulceración⁽¹⁾.

Diagnóstico diferencial

Con las paniculitis predominantemente lobulares (Tabla 1).

Evolución y pronóstico

El pronóstico para las manifestaciones cutáneas es excelente. Con el tratamiento adecuado se puede obtener la remisión de la enfermedad cutánea, pero se ha observado exacerbaciones. El pronóstico a largo plazo depende de si el paciente desarrolla o no la enfermedad pulmonar o hepática asociada a la deficiencia de α -1-AT⁽³⁾.



Tratamiento

Como tratamiento se debe enseñar a los pacientes a evitar los pequeños traumatismos siempre que sea posible, instruir acerca de la importancia de evitar el consumo de tabaco y alcohol que pueden exacerbar el compromiso pulmonar y hepático asociado a la enfermedad por deficiencia de α -1-AT^(1,3).

Se han empleado como tratamientos eficaces la utilización de dapsona, colchicina, ciclofosfamida, doxiciclina y minociclina, por su acción anticolagenasa^(55,59). En los casos severos o con compromiso pulmonar y hepático, hay falta de respuesta a estas drogas, así como también al plasma fresco, por lo que se recurre a la administración endovenosa de α -1-AT humana purificada 60 a 100 mg/kg/semana⁽⁵⁵⁾. El trasplante hepático es una indicación extrema. Los corticoides sistémicos pueden exacerbar el cuadro cutáneo. Es necesario el seguimiento permanente de estos pacientes.

PANICULITIS NEOPLÁSICAS

Paniculitis histiocítica citofágica

La paniculitis histiocítica citofágica (PHC), es un desorden proliferativo, caracterizado por una paniculitis subcutánea acompañada de un síndrome febril progresivo, con hepatoesplenomegalia, pancitopenia, hipertrigliceridemia y disfunción hepática. Se debe a la proliferación de histiocitos de apariencia benigna, que tiene una marcada capacidad fagocítica, afectando también el sistema reticuloendotelial⁽⁵⁸⁾.

Incidencia

La enfermedad es rara, con pocos casos reportados en la literatura médica. Es considerada como una variante maligna de la histiocitosis. Afecta tanto niños como adultos⁽⁵⁸⁾.

Etiología y patogénesis

La etiología de este trastorno es desconocida. Crotty y Winkelmann creen que la paniculitis histiocítica citofágica representa una proliferación descontrolada benigna de histiocitos^(60,61). No está claro si la enfermedad es el resultado de un trastorno primario histiocítico o si es primario de las células T. Se sostiene la hipótesis de que esta enfermedad es el resultado de una respuesta histiocítica reactiva benigna frente a una proliferación subyacente benigna o maligna de células T⁽³⁾. La proliferación de histiocitos y linfocitos en la PHC puede ser secundaria a infecciones virales como el virus de Epstein-Barr (VEB), citomegalovirus, virus de la inmunodeficiencia humana o puede ser neoplásico en su origen^(47,62,63). Los linfomas y la infección pueden actuar como cofactores en el desarrollo de la PHC. Los casos benignos son VEB negativos y los asociados a linfoma son VEB positivos. Se ha postulado que en la PHC la producción de citoquinas por los linfocitos proliferantes es un estímulo importante para activar los macrófagos⁽⁴⁷⁾.

Manifestaciones clínicas

La enfermedad se inicia con múltiples nódulos y placas inflamatorias grandes, localizados con mayor frecuencia en los brazos y las piernas y en ocasiones en el tronco y la cara. Las lesiones a veces tienen una apariencia purpúrica o bruna y es común la ulceración espontánea. Esta condición puede ser aguda o crónica, cursar con febrículas asociado con anemia y pancitopenia. Los casos más severos presentan pérdida de peso, trombocitopenia, enzimas hepáticas elevadas, efusión serosa y hepatoesplenomegalia. La mayoría de los pacientes tiene una progresión fatal. La progresión fatal está usualmente determinada por el desarrollo de una anemia severa, trombocitopenia, defectos de la coagulación, hipercalcemia y fallo hepático. En este estado, el desarrollo de un linfoma de células T terminal, linfoma de células B, linfoma histiocítico o histiocitosis con masiva linfadenopatía puede ser evidente^(3,58).

Hallazgos de laboratorio

Anemia, leucopenia, pancitopenia, trastornos de la coagulación y anomalías de las enzimas hepáticas.

Histopatología

El examen microscópico de la biopsia de la lesión cutánea muestra una paniculitis lobular con necrosis y hemorragia. Se observa infiltrado inflamatorio en los lóbulos de la grasa subcutánea compuestos de histiocitos, linfocitos fundamentalmente T colaboradores. Los histiocitos son benignos, grandes, a veces denominados «bolsa de granos», que exhiben en forma típica fagocitosis de linfocitos, eritrocitos y plaquetas. Se puede observar un infiltrado similar en la médula ósea, hígado, bazo y los ganglios linfáticos^(3,58).

Diagnóstico diferencial

Las lesiones cutáneas deben ser diferenciadas de la enfermedad de Weber-Christian por una adecuada biopsia. Las características clínicas e histológicas de una paniculitis recurrente con citofagocitosis son también observadas en la histiocitosis maligna, de la cual la PHC puede ser una variante.

Curso y pronóstico

Aunque originalmente la PHC fue descrita como una enfermedad fatal, en la actualidad ha quedado claro que pueden ocurrir remisiones tanto espontáneas como en respuesta al tratamiento. En los casos fatales la enfermedad produce un episodio hemorrágico terminal como resultado del compromiso de la médula ósea y del hígado.

Tratamiento

No hay un tratamiento universalmente eficaz para el tratamiento de la enfermedad. Para las formas progresivas se ha obtenido remisiones con poliquimioterapia utilizando combinaciones de prednisona, ciclofosfamida, clorambucilo,



bleomicina, vincristina y doxorubicina. Algunos casos individuales han respondido a yoduro de potasio y a la ciclosporina. La combinación de corticoides sistémicos y azatioprina se ha reportado efectiva, así como el uso de inmunoglobulina intravenosa^(3,47,58).

Paniculitis asociada a linfomas y leucemias

En ocasiones, el infiltrado de un linfoma o de una leucemia puede comprometer en forma primaria el área lobular del panículo y semejar una paniculitis. Clínicamente se observan nódulos subcutáneos localizados en las extremidades de un color rojo violáceo^(3,47).

El linfoma de células T subcutáneo es un tipo raro de linfoma de células T periférico que clínicamente e histopatológicamente puede parecerse a una forma benigna de paniculitis. El linfoma puede comportarse indolente por meses a años, pero en la mayoría de los casos puede entrar en una fase agresiva aguda, en la que la mayoría de pacientes desarrollan un síndrome hematofagocítico fatal o algunas veces una leucemia aguda⁽⁴⁷⁾.

La biopsia de estas lesiones muestra en general un infiltrado celular mononuclear neoplásico, y los estudios inmunohistoquímicos confirman el linaje de células T. El linfoma angiocéntrico puede también causar paniculitis granulomatosa lobular.

PANICULITIS FÍSICAS

El traumatismo físico, mecánico y térmico de la grasa subcutánea puede dar como resultado la aparición de una paniculitis. Los factores físicos más comunes son la exposición al frío y los traumatismos directos físicos y químicos; a veces como consecuencia de una enfermedad autoinducida.

Paniculitis por frío

Sinonimia: enfermedad de Haxthausen, paniculitis de los helados

La paniculitis por frío es una forma de paniculitis física localizada que resulta de la exposición al frío y se caracteriza por la aparición de placas o nódulos eritematosos en las zonas descubiertas.

Epidemiología

La paniculitis por frío puede ocurrir a cualquier edad, pero es mucho más frecuente en lactantes. Afecta ambos sexos por igual. Es más común en los meses de invierno. Solo pocos casos se han reportado en adultos, usualmente después de una exposición al frío.

Etiología y patogénesis

La etiología es exposición al frío, que hace que la grasa se solidifique con la consiguiente formación de una placa o un

nódulo eritematoso. Duncan y col. reprodujeron esta enfermedad con la aplicación cutánea de cubos de hielo y demostraron 48 a 72 horas después de la aplicación del estímulo la presencia de una respuesta inflamatoria histiocítica lobular⁽³⁾.

La paniculitis por frío se presenta cuando la grasa corporal se solidifica y después se vuelve a licuar al calentarse nuevamente, con las consiguientes alteraciones inflamatorias. La mayor prevalencia de paniculitis por frío en lactantes y niños se atribuye al hecho de que el tejido adiposo subcutáneo de los niños más pequeños tienen incrementado el contenido de ácidos grasos saturados, el cual provoca una solidificación más rápida frente a la exposición a bajas temperaturas.

Manifestaciones clínicas

La paniculitis por frío es una forma localizada de paniculitis. Aparece uno a tres días después de la exposición al frío, generalmente como nódulos o placas subcutáneas redondeadas u ovaladas de 2 a 3 cm de diámetro, eritematosos, profundos, dolorosos la mayor parte de las veces en lugares expuesto como la cara y extremidades, de distribución bilateral y simétrica, y se presentan con mayor frecuencia durante el invierno. Al principio las lesiones son calientes pero pronto se ponen frías y cianóticas. Las placas o nódulos eritematosos se resuelven en dos a tres semanas dejando máculas hiperpigmentadas. La aplicación de cubos de hielo a menudo reproduce la lesión^(1,3,47).

Histopatología

La biopsia revela una paniculitis lobular con necrosis de los adipocitos y un infiltrado celular mixto compuesto de neutrófilos, linfocitos e histiocitos.

Diagnóstico

El diagnóstico de paniculitis por frío se hace clínicamente obteniendo en la anamnesis el antecedente de exposición al frío y en la patología se observa la necrosis aguda del tejido adiposo.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial incluye otras formas de paniculitis, especialmente el eritema indurado de Bazin, celulitis, erisipela, picadura de insectos o equimosis.

Evolución y pronóstico

Las lesiones de paniculitis por frío aparecen 5 minutos a 3 días después de la exposición al frío, e involucionan a lo largo de un periodo de semanas a meses con hiperpigmentación postinflamatorias.

Tratamiento

La paniculitis por frío se resuelve espontáneamente y su tratamiento no es necesario.



Paniculitis facticia

Sinonimia: paniculitis iatrogénicas

La paniculitis facticia o autoinducida son autoprovocadas por la inyección de diversas sustancias que pueden producir necrosis grasa y una respuesta inflamatoria. La clínica es muy variable, dependiendo de la naturaleza de la sustancia inyectada y el modo de introducción^(1,3,64).

Epidemiología

La paniculitis facticia o autoinducida es probablemente más común de lo que indican las publicaciones. Puede ocurrir en niños y adultos. Suelen ser pacientes con trastornos graves de la personalidad, por lo que deben ser evaluados y tratados por psiquiatría. Suelen aparecer en sitios accesibles para la inyección del propio paciente.

Etiología y patogenia

Resulta de la implantación subcutánea de diferentes materiales para cosméticos u otras razones terapéuticas. Estos materiales incluyen drogas como povidona, meperidina, morfina, pentazocina, vitamina K, aceites, ácidos, álcalis, mostaza, leche, heces. También se ha informado de sustancias usadas para aumentar el tamaño de las mamas y genitales, casos de paniculitis a partir de la aplicación de ventosas o de acupuntura. A veces estas sustancias extrañas producen una paniculitis licuefactiva que da como resultado una secreción oleosa.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas esta determinado por la naturaleza del material inyectado y la vía de administración. Suelen aparecer en los sitios accesibles para inyectarse por el mismo paciente, nódulos o placas con fenómenos de inflamación intensa; a veces se forman abscesos y fístulas, con ulceración de las lesiones⁽⁶⁴⁾.

Histopatología

Histopatológicamente, la paniculitis facticia muestra usualmente un patrón de paniculitis principalmente lobular, con un infiltrado inflamatorio compuesto principalmente de neutrófilos en las lesiones tempranas e infiltrado más granulomatoso en estadios más tardíos. Algunas veces el examen con luz polarizada y de análisis espectroscópicos puede demostrar la presencia de materiales extraños⁽¹³⁾.

Diagnóstico

En la evaluación de cualquier paniculitis idiopática debe ser considerada la posibilidad de una causa facticia. Se debe estar alerta respecto a esta posibilidad cuando las lesiones presentan una forma, un lugar o una distribución inusual.

Tratamiento

Lo recomendable es la remoción del material implantado.

Paniculitis química

Sinonimia: lipogranuloma esclerosante

Es una paniculitis debida a la inyección de sustancias extrañas dentro de la piel por el paciente o por el médico, que produce una reacción de cuerpo extraño originando una paniculitis lobular.

Incidencia

La ocurrencia de estas lesiones fue más comúnmente reportada en la primera mitad del siglo XX, casi siempre como resultado del uso más frecuente de parafinas en la práctica médica, usados con fines cosméticos.

Etiología y patogenia

La inyección de sustancias extrañas, usualmente con una base de aceites causa el desarrollo de granulomas. Los ejemplos mejor documentados son los granulomas oleosos tras la inyección de aceites minerales, vegetales o animales (parafina, silicona). En una época eran inyectados aceites minerales, como la parafina líquida, dentro de la piel del rostro, las mamas, los genitales y los glúteos para corregir cicatrices y aumentar el volumen de los tejidos.

En ocasiones varios meses después de la inyección aparecían nódulos firmes y placas asintomáticas, que persistían en forma indefinida. La inyección de aceites extraños dentro de la dermis y el subcutáneo producía una reacción granulomatosa fibrótica. La composición de este material inyectado también influenciaba la naturaleza de la reacción. Típicamente la inyección de aceites vegetales producía una respuesta inflamatoria aguda, mientras los aceites minerales inertes producían poca o ninguna reacción aguda^(1,3).

Manifestaciones clínicas

Las lesiones aparecen meses o años después de la inyección como nódulos o placas asintomáticas, firmes, habitualmente persisten en forma indefinida y en ocasiones presentan ulceración, puede estar fijado a la fascia subyacente. La piel subyacente aparece hiperpigmentada y eritematosa. A la palpación la piel se muestra indurada y no se puede pellizcar entre los dedos, el tejido subcutáneo también esta indurado, engrosado y apelmazado o grumoso. Las lesiones habitualmente están localizados en el pene, escroto, mamas o las nalgas⁽⁵⁸⁾.

Histopatología

El examen histológico de la lesión puede mostrar necrosis de los lipocitos, infiltrado inflamatorio subcutáneo en los lóbulos de grasa, granulomas lipofágicos y granulomas por cuerpo extraño. El infiltrado celular consiste en macrófagos con un citoplasma espumoso, células linfoides y un número



variable de células gigantes multinucleadas. La presencia de muchas vacuolas repletas de aceite de varios tamaños puede producir en el tejido una apariencia característica de «queso suizo». Se pueden utilizar tinciones especiales para distinguir en el tejido si el aceite inyectado fue mineral, animal o vegetal.

Tratamiento

La resección quirúrgica del tejido afectado es el tratamiento disponible para esta condición.

Necrosis grasa traumática

Sinonimia: paniculitis traumática

Es el resultado de un traumatismo accidental sobre la piel que induce necrosis grasa. Es especialmente frecuente en mujeres obesas entre 20 y 60 años con mamas grandes, en el cual el excesivo peso de las mamas favorece el trauma de la grasa subcutánea mamaria.

Manifestaciones clínicas

Clínicamente las lesiones de paniculitis traumática mamaria aparecen como nódulos indurados o una masa subcutánea sólida, móvil y variablemente dolorosa, profundamente situados sobre el tejido mamario cubiertos por piel normal, ocasionalmente el edema de la piel que cubre el proceso muestra la apariencia de piel de naranja. Puede ser difícil diferenciar la paniculitis de un carcinoma de mama o de una mastitis lúpica. Las lesiones remiten en forma espontánea dejando cicatrices atróficas.

Diagnóstico diferencial

Es necesario hacer el diagnóstico diferencial con el carcinoma de mama y con la mastitis.

Tratamiento

No se requiere tratamiento, las lesiones remiten espontáneamente. Evitar traumatismos.

PANICULITIS INFECCIOSAS

Las paniculitis infecciosas son infecciones del tejido celular subcutáneo causadas por bacterias, hongos o virus, que pueden causar paniculitis lobular como la principal manifestación clínica, caracterizados por la presencia de nódulos o placas hipodérmicas profundas con eritema e inflamación, que se vuelven fluctuantes, ulcerándose o supurando un material purulento.

Las infecciones están siendo cada vez más frecuentes como una causa importante de paniculitis, particularmente en pacientes inmunocomprometidos, como resultado de una terapia esteroidea o inmunosupresora, o debido a infecciones por VIH⁽⁶⁵⁾.

Etiología

Una amplia variedad de organismos han sido identificados en las paniculitis infecciosas. Estos incluyen particularmente bacterias (*Staphylococcus aureus*, estreptococo beta-hemolítico, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*), micobacterias tuberculosas (*Micobacterium tuberculosis*), micobacterias no tuberculosas (*Micobacterium fortuitum*, *M. avium intracellulare*, *M. marinum*), actinomicetos (*Actinomyces israelii*), especies de nocardia, *Candida spp.* y varios tipos de hongos (*Histoplasma capsulatum*, *Fusarium spp.*, *Criptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, hongos de la cromomycosis). También se han descrito paniculitis infecciosa por virus Epstein-Barr y del citomegalovirus^(3,13,47).

Manifestaciones clínicas

La mayoría de las paniculitis infecciosas aparecen como nódulos o placas subcutáneas inflamadas o úlceras sobre las extremidades, que se vuelven fluctuantes, ulcerándose y supurando un material purulento. Otros sitios incluyen los hombros, brazos, dedos, pared abdominal y región glútea. La clínica puede variar en función del origen, el proceso y la posible afectación sistémica.

Histopatología

El estudio histológico muestra una paniculitis lobulillar abscesificada, con un infiltrado muy abundante de neutrófilos, pero a veces se observa una paniculitis mixta septal y lobular. En ocasiones el infiltrado es tipo granulomatoso, sobre todo cuando el agente causal es una micobacteria. Existen fenómenos de necrosis focal y la dermis profunda suele estar afectada. El compromiso epidermal es común, así como el edema de la dermis papilar con infiltrado neutrofílico difuso, proliferación vascular y hemorragia. Es necesario hacer tinciones especiales (Gram, Ziehl-Nielsen, PAS) para los diferentes microorganismos^(1,13,47).

Diagnóstico

Se debe sospechar fuertemente una infección cuando la paniculitis se presenta en pacientes inmunosuprimidos. Para el diagnóstico es importante el cultivo del material supurado, la biopsia y tinciones especiales.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial debe realizarse con el eritema nodoso, abscesos y otros tipos de paniculitis.

Tratamiento

El tratamiento se instaurará una vez identificado el agente causal.



PANICULITIS ASOCIADA A DEPÓSITOS

Esclerema neonatal

Es definido clásicamente como el endurecimiento difuso de la piel y tejido celular subcutáneo que ocurre en recién nacidos prematuros o infantes debilitados durante las primeras uno o dos semanas de vida^(66,67).

Epidemiología

Es rara, ocurre en recién nacidos prematuros durante la primera y segunda semana de vida. Puede ocurrir hasta los cuatro meses de edad en infantes con enfermedad severa subyacente. No hay predilección por la raza y el sexo⁽⁶⁸⁾.

Etiología y patogénesis

Su desarrollo es probablemente el resultado de una disfunción del sistema enzimático comprometido en la conversión de ácido palmitato y ácido esteárico saturados a ácido oleico insaturado. La inmadurez de las lipoenzimas neonatales es complicada por la hipotermia, infección, choque, deshidratación y estrés quirúrgico y medioambiental. La relativa abundancia de ácidos grasos saturados y la depleción de ácidos grasos insaturados permite la solidificación más rápida de la grasa, con el consiguiente desarrollo del esclerema⁽⁶⁶⁾.

Manifestaciones clínicas

En los casos típicos el proceso comienza después de las 24 horas de edad en lactantes gravemente enfermos con septicemia, hipoglucemia, hipotermia o alteraciones metabólicas graves, con endurecimiento y engrosamiento generalizado, leñoso de la piel y tejido celular subcutáneo, con aspecto de manchas amarillentas – blanquecinas, pétreo, duro y frío a la palpación. El proceso es simétrico y usualmente comienza por las piernas y progresando hacia arriba, con afectación de las nalgas y el tronco. Puede progresar hacia otras áreas, excepto palmas, plantas y genitales⁽⁶⁶⁻⁶⁹⁾. El lactante es incapaz de mover las articulaciones, y la cara pierde expresión⁽⁷⁰⁾.

Manifestaciones generales

El lactante está gravemente enfermo con una enfermedad de base como septicemia, problemas cardíacos o respiratorios, hipotermia, alteraciones metabólicas, deshidratado, hipotenso, disturbios hidroelectrolíticos, hipoglucemia. Los lactantes están débiles, aletargados y se alimentan con dificultad^(66,68).

Hallazgos de laboratorio

Los hallazgos de laboratorio en el esclerema no son específicos y usualmente reflejan los problemas médicos sistémicos subyacentes. Se observa aumento de los niveles de urea, potasio, disminución del contenido de CO₂, desbalance hidroelectrolítico. Trombocitopenia, neutropenia, sangrado activo y acidosis son signos de pobre pronóstico⁽⁶⁶⁾.

Histopatología

Los hallazgos histopatológicos del esclerema neonatal muestran edema de los tabiques fibrosos que rodean los lobulillos de grasa y engrosamiento de las bandas de tejido conectivo que rodean los lóbulos de grasa. Necrosis y cristalización del tejido subcutáneo han sido descritas, aunque es más característico de la necrosis grasa del recién nacido. Usualmente no hay reacción inflamatoria a la necrosis grasa. Ocasionalmente algunas células gigantes están presentes. Lesiones antiguas a menudo muestran engrosamiento del septo y raramente calcificación^(66,67,71,72).

Diagnóstico diferencial

Clínicamente, son característicos del esclerema neonatal el engrosamiento y endurecimiento generalizado simétrico de la piel, que no se confunden con otros desórdenes. Se podría confundir con la esclerodermia, pero la aparición en un recién nacido y la enfermedad grave son característicos del esclerema. La afección se puede confundir con la necrosis grasa del recién nacido. Las características distintivas se resumen en la Tabla N° 2. Con la paniculitis por frío, en el cual las lesiones están localizadas y está asociada con exuberante inflamación granulomatosa. En el linfedema del infante, éste está sano y la biopsia revela grasa normal y linfáticos dilatados. La erisipela y la linfangitis están rojas, tienden a ser más localizados que el esclerema^(66,67).

Evolución y pronóstico

El pronóstico es malo, la mortalidad ocurre en el 50 a 75% de los infantes afectados. Cuando la piel presenta endurecimiento generalizado el lactante suele estar muy grave. Cuando ocurre la muerte, generalmente es debido a inanición, debilitamiento, y desorden patológico asociado. Si el infante sobrevive, las manifestaciones cutáneas se resuelven sin secuelas residuales^(67,68).

Tratamiento

No hay tratamiento específico para el esclerema neonatal. Monitorización neonatal cuidadosa con control preciso de la temperatura, oxígeno, control de la infección con antibiótico adecuado, balance de agua y electrolitos estricto, corrección de las alteraciones metabólicas. El rol de los corticoides sistémicos en el manejo del esclerema neonatal es controversial. Varios investigadores han reportado exanguinotransfusiones repetidas con respuestas favorables combinada con terapia convencional⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾.

Necrosis grasa subcutánea del recién nacido

Es una afección benigna autolimitada, que aparece en infantes aparentemente sanos durante las primeras semanas de vida, caracterizada por la aparición de nódulos bien delimitados y duros al tacto, en determinadas zonas del cuerpo e



histológicamente corresponden a focos de necrosis grasa. La enfermedad en general tiene buen pronóstico, excepto en los casos que se asocia a hipercalcemia^(73,74).

Epidemiología

Es relativamente poco frecuente, las lesiones usualmente empiezan dentro de las primeras dos semanas de vida y se resuelven espontáneamente en varias semanas o meses. No hay predilección por una particular raza o sexo.

Etiología y patogénesis

La causa de este desorden es desconocida y son numerosos los factores que se han implicado en su etiopatogenia. Puede ser iniciado por injuria isquémica de la grasa causada por trauma local, hipoxia o hipotermia^(66,75). Muchos neonatos afectados han tenido asfixia perinatal o dificultad en el trabajo del parto⁽⁷⁵⁾. Otros autores han sugerido que la susceptibilidad a necrosis grasa subcutánea del recién nacido (NGSRN) resulta de un incremento de la proporción de ácido esteárico y palmítico saturado en relación al ácido oleico no saturado en el tejido subcutáneo graso neonatal⁽⁶⁶⁾, los cuales pueden predisponer la grasa del recién nacido a una solidificación y cristalización frente a un estrés ambiental frío^(76,77). Finalmente un defecto básico en la composición o el metabolismo de la grasa neonatal relacionado con la inmadurez, bajo un ambiente de estrés perinatal, puede conducir a la necrosis grasa del recién nacido⁽⁶⁶⁾.

Manifestaciones clínicas

Aparece por lo habitual durante las primeras 6 semanas de vida y teóricamente afecta a recién nacidos sanos, que nacieron a término o postérmino, de peso normal⁽⁷³⁾; no obstante la literatura revela que en muchos casos hay alteraciones durante el embarazo, en el trabajo del parto o en el neonato (Tabla 3). Comienza entre el segundo y vigésimo primer día de vida, rara vez en el nacimiento y casi siempre antes de la sexta semana de vida⁽⁷³⁾. Las lesiones características son nódulos pequeños bien delimitados, que hacen coalescencia en placas mayores, de distribución simétrica, la piel que los cubre es normal o de un color rojizo a violeta, firmes a la palpación, ligeramente dolorosos, distribuidas en determinadas zonas de presión, donde parece que la vascularización cutánea está algo disminuida. Las áreas de preferencia son las nalgas, muslos, hombros, espalda, tórax, regiones malares, brazos y zonas con prominencias óseas. Las lesiones suelen ser múltiples, redondeadas u ovals, del tamaño de un guisante o de varios centímetros de diámetro, no están adheridos a los planos profundos. La afección es autolimitada y se resuelve sola a lo largo de varias semanas^(66,73,78,79).

Manifestaciones generales

Sigue un curso no complicado con resolución espontánea de las lesiones. Sin embargo, en raras ocasiones puede haber hipercalcemia con irritabilidad, vómitos, pérdida de peso, retraso en el crecimiento, anemia, trombocitopenia, hipoglicemia e hipertrigliceridemia^(75,78-80).

Tabla 2. Características diferenciales entre esclerema neonatal y necrosis grasa subcutánea

Esclerema neonatal	Necrosis grasa subcutánea
1. Aspecto de extrema gravedad, enfermedad subyacente seria (sepsis, enfermedad cardíaca congestiva, distrés respiratorio, deshidratación, diarrea, hipotermia, alteración metabólica)	1. Recién nacidos sano
2. Endurecimiento generalizado de la piel y el tejido celular subcutáneo en prematuros o infantes debilitados.	2. Induración circunscrita y área nodular de necrosis grasa.
3. Etiología: Disfunción del sistema enzimático neonatal en la Conversión de ácido palmítico y esteárico saturado a ácido Oleico insaturado. Solidificación grasa ocurre más rápido.	3. Injuria hipóxica de la grasa por trauma local, complicación perinatal. Presión sobre prominencias óseas.
4. Clínica: Nódulos blanco amarillentos difusos	4. Clínica: nódulos eritematovioláceos firmes
5. Localización: Todo el cuerpo, excepto palmas y plantas	5. Localización: nalgas, muslos, tronco, brazos, cara
6. Histopatología: edema de los tabiques que rodean lobulillos de grasa; engrosamiento de las bandas de tejido conectivo alrededor de los lóbulos de grasa; hendiduras dentro de las de grasa.	6. Histopatología: lóbulos de grasa grandes; infiltrado inflamatorio en el tejido celular subcutáneo, células gigantes multinucleadas a cuerpo extraño alrededor de los cristales de ácido graso.
7. Pronóstico: malo. 50% a 75% de mortalidad.	7. Pronóstico: las lesiones se resuelven espontáneamente en 2 a 4 semanas
8. Manejo: monitoreo para cuidados de soporte, oxígeno, agua, electrolitos, temperatura, metabólicas, control de la infección, corticoides sistémicos?, exanguinotransfusiones.	8. Manejo: aspiración de lesiones fluctuantes



Tabla 3. Factores etiológicos de la necrosis grasa subcutánea

- Factores dependientes maternos
 - Diabetes gestacional
 - Preeclampsia
 - Defectos circulatorios
 - Uso de cocaína
 - Uso de antagonistas del calcio
- Factores dependientes del parto
 - Cesárea
 - Traumatismos
- Factores dependientes del neonato
 - Hipoxia al nacimiento
 - Asfíxia
 - Aspiración de meconio
 - Hipotermia
 - Infecciones
 - Medicamentos: barbitúricos
 - Alteraciones en la nutrición
 - Alteraciones en el metabolismo.

Hallazgos de laboratorio

Rara vez se detecta hallazgos de laboratorio anormales: Hipercalemia, hipoglicemia, trombocitopenia o anomalías de los lípidos.

Histopatología

La biopsia del tejido afectado demuestra necrosis grasa focal con una reacción inflamatoria granulomatosa de tipo cuerpo extraño y fibrosis, correspondiendo a un patrón de paniculitis lobular granulomatosa del tejido grasa subcutáneo. El infiltrado está compuesto de histiocitos, fibroblastos, pocos linfocitos y numerosas células gigantes a cuerpo extraño. Las células grasas y las células gigantes contienen cúmulos de cristales en disposición radial⁽⁷³⁾.

Diagnóstico

Cuando aparecen nódulos subcutáneos en un recién nacido sano, el diagnóstico de NGSRN debe ser confirmado por los hallazgos histopatológicos característicos de la biopsia de la lesión: Necrosis y cristalización de la grasa, rodeados por un infiltrado mixto compuesto de linfocitos, histiocitos, fibroblastos y células gigantes a cuerpo extraño. Aunque los exámenes de laboratorio son usualmente normales, hipercalemia es notado ocasionalmente entre el primer y cuarto meses después de haber aparecido la lesión⁽⁶⁶⁾.

Diagnóstico diferencial

Deberá establecerse con el esclerema neonatal, caracterizado por el engrosamiento difuso de la piel, afecta a niños con patología previa, tiene un alto grado de mortalidad e histológicamente se diferencia por la presencia de poca o ninguna ne-

crosis grasa, inflamación o infiltración de células gigantes; ausencia de depósitos de calcio, y presencia de bandas fibrosas en el tejido celular subcutáneo. También deberá diferenciarse de la paniculitis postesteroidea, el cual afecta a niños con fiebre reumática y glomerulonefritis que han sido tratados con elevadas dosis de corticoides y presentan nódulos dolorosos y pruriginosos de 4 cm de diámetro en la cara, tronco y los brazos; histológicamente es muy similar. Los casos que no presentan los cristales característicos son difíciles de distinguir de otras formas de paniculitis, sobre todo la paniculitis por frío. Es necesario diferenciar de las celulitis bacteriana^(73,81).

Evolución y pronóstico

Las lesiones evolucionan lentamente a lo largo de varios meses, resolviéndose habitualmente sin atrofia ni cicatrización.

Tratamiento

No es necesario el tratamiento dado que las lesiones se resuelven espontáneamente. Se puede aspirar las lesiones fluctuantes para evitar la cicatrización posterior. Se debe vigilar la calcemia de estos lactantes.

Paniculitis postesteroidea

La paniculitis post esteroidea es un proceso raro que ocurre solo en niños y se caracteriza por la aparición de nódulos subcutáneos, que se desarrolla 1 a 13 días después de discontinuarse la dosis altas de corticoides orales o intravenosos⁽⁸²⁾.

Epidemiología

Es una condición excepcionalmente rara que ocurre solo en niños. Fue reportada inicialmente por Smith y Good, en 1956⁽⁸³⁾. Todos los casos reportados han sido niños.

Etiopatogenia

El mecanismo etiopatogénico es desconocido. Los pacientes usualmente están recibiendo dosis altas de corticoides por poco tiempo y han aumentado de peso significativamente durante el curso del tratamiento. Se sugiere que la paniculitis postesteroidea es debida a una rápida movilización de lípidos, y a una lipólisis rápida⁽²⁾. Las lesiones cutáneas se resuelven con rapidez si se restablece el tratamiento con corticoides.

Manifestaciones clínicas

La paniculitis post esteroidea se caracteriza por presentar lesiones nodulares subcutáneas de 1 a 4 cm de diámetro, asintomáticas o dolorosas, localizados en la cara, brazos y parte superior del tronco. La piel subyacente puede ser eritematosa o normal. Se ha reportado prurito asociado. Los nódulos son de resolución espontánea. Se ha reportado casos fatales donde los pacientes presentan necrosis de la grasa intestinal^(82,84). En general no hay otros signos de deprivación esteroidea, pero puede haber fiebre, dolores articulares e insuficiencia cardíaca.



Histopatología

Los cambios histológicos están limitados a la grasa subcutánea. Existen similitudes histológicas con la necrosis grasa subcutánea del recién nacido^(2,85). Se observa una paniculitis lobular en parche, con surcos en forma de aguja dentro de los lipocitos y los histiocitos que representan la presencia de cristales de triglicéridos. Los lóbulos de grasa son infiltrados por células espumosas, histiocitos, linfocitos y células gigantes a cuerpo extraño^(3,83,85).

Diagnóstico

La historia, las manifestaciones clínicas y los cambios histológicos ayudan a establecer el diagnóstico.

Diagnóstico diferencial

Incluye la paniculitis por frío, el cual puede presentarse en invierno como una placa indurada bilateral. En ésta entidad no hay historia del uso de corticoides. La celulitis facial por *Haemophilus influenzae* presenta eritema y fiebre.

Tratamiento

No requiere tratamiento y la resolución es espontánea sin secuelas en 2 a 3 semanas. Si es grave, reinstalar los corticoides y realizar una suspensión gradual.

Paniculitis asociada a depósitos de calcio

Sinonimia: alcifilaxia

Es una afección poco frecuente y grave que afecta casi exclusivamente a pacientes que tienen insuficiencia renal y están siendo sometidos a hemodiálisis o en trasplantados renales y se caracteriza por presentar necrosis cutánea que evoluciona en un alto porcentaje a la muerte por sepsis. En todos los casos se observa estrechamiento y oclusión de arterias y arteriolas con calcificación intramural, con o sin fibrosis de la íntima y formación de trombos en vénulas y arteriolas de pequeño y mediano calibre. Su etiología es incierta y las terapéuticas instituidas hasta el momento son insatisfactorias^(2,3,86,87).

Epidemiología

La calcifilaxia es un desorden poco común, afecta entre 1% y 4% de la población con insuficiencia renal terminal. La incidencia se ha incrementado durante la última década, posiblemente por el aumento en la sobrevida de los pacientes en diálisis, el envejecimiento de la población, la mayor prevalencia de aterosclerosis, la diabetes mellitus y el desbalance Ca/P que se ve potencialmente agravado por el uso de compuestos de calcio y de análogos de la vitamina D⁽⁸⁸⁾.

Aunque la enfermedad puede afectar todas las razas, este es más prevalente en blancos. Las mujeres son más afectadas que los hombres en una proporción de 3:1. La edad de presentación va de 6 meses a 83 años, con una edad promedio de 48 años.

Etiopatogenia

La patogénesis de la calcifilaxia es desconocida. Tradicionalmente se ha relacionado con la insuficiencia renal (diálisis, prediálisis, rechazo crónico de injerto o post – trasplante), otros desórdenes a menudo implicados incluyen hiperparatiroidismo, hipercalcemia, relación calcio/fósforo elevado, hiperfosfatemia⁽⁸⁸⁾; sin embargo, son múltiples los mecanismos potencialmente implicados. Son factores de riesgo el sexo femenino, el déficit de antitrombina II, déficit de proteína C o S, el uso de corticoides, inmunosupresores, anticoagulantes orales, estrógenos, sobrecarga de hierro intravenoso, tabaquismo, diabetes mellitus, obesidad mórbida, insuficiencia vascular, pobre estado nutricional, pérdida de peso, hiperlipemia, sepsis, cirrosis hepática, endocarditis y procesos con una base inmunológica subyacente⁽⁸⁸⁻⁹⁰⁾.

El hiperparatiroidismo condiciona calcificaciones vasculares extensas. El hecho de que reviertan o desaparezcan al realizar la paratiroidectomía pone de manifiesto la importancia de este mecanismo. El uso indiscriminado de suplementos de vitamina D y el reemplazo del hidróxido de aluminio por compuestos de calcio para el tratamiento del hiperparatiroidismo junto a la hiperfosforemia, podrían ser un elemento determinante del incremento de casos de calcifilaxia en la última década⁽⁸⁸⁾. La calcifilaxia se ha descrito también en pacientes con sida.

Manifestaciones clínicas

El proceso afecta casi exclusivamente a pacientes con insuficiencia renal crónica de larga evolución, que están en programa de diálisis o han recibido un trasplante renal, y que en forma súbita presentan máculas violáceas dolorosas, simétricas, que confluyen en un patrón retiforme semejante al de la *livedo reticularis*. Las lesiones con el tiempo adquieren aspecto de placas equimóticas y algunas de ellas palidecen en su centro, formándose úlceras superficiales de morfología irregular cubiertas por escaras necróticas muy adherentes. Los bordes que rodean la escara son característicamente de color violáceo oscuro y presentan una induración leñosa, a veces con formación de nódulos e intenso dolor a la palpación. La mayoría de las lesiones se localizan en las extremidades inferiores, menos frecuentemente en el tronco y extremidades superiores. No es infrecuente la afectación del pene. La localización en las partes distales (piernas, antebrazos, manos y pies) puede producir gangrena y ser necesaria la amputación quirúrgica, pero la supervivencia del paciente es mayor. Si las lesiones se presentan en zonas proximales (tronco, muslos, brazos) la tasa de mortalidad es muy elevada, cerca del 60%⁽⁹¹⁾. Las manifestaciones clínicas sistémicas durante el curso de la enfermedad son muy raras; únicamente en casos aislados se ha descrito debilidad, dolor muscular subyacente a las lesiones cutáneas. La principal causa de muerte es la sepsis, siendo las úlceras de la piel la puerta de entrada.



Exámenes de laboratorio

Los datos de laboratorio revelarán hipercalcemia, hiperfosfatemia y/o elevación de la PTH en la mayoría de pacientes. También puede encontrarse alteraciones en la relación Ca/P, fosfatos, fosfatasa alcalina, albúmina, en los niveles de calcio, urea, creatinina. Se ha observado anemia en la insuficiencia renal crónica, leucocitosis en casos de sepsis⁽⁸⁹⁾. Los estudios de imágenes pueden demostrar una arborización de la calcificación vascular, pero no es específica de calcifilaxis. La xerografía es una técnica útil para detectar el patrón de calcificación de los pequeños vasos.

Histopatología

La histología revela calcificación en la capa media de las pequeñas arteriolas de la dermis profunda y en el área lobular del tejido subcutáneo, con hiperplasia y fibrosis extensa de la íntima. A veces se observa calcificación alrededor de los vasos septales. Con frecuencia se observa una reacción inflamatoria linfocitocitaria leve en el área lobular. Eventualmente se desarrolla una necrosis grasa junto con una necrosis isquémica extensa de la epidermis y en la dermis que cubre la lesión. Algunas veces se observan células gigantes de cuerpo extraño⁽³⁾.

Diagnóstico

El diagnóstico de paniculitis calcificada debe ser clínico ya que no existe ninguna prueba específica de laboratorio. Se requiere de un alto índice de sospecha en un paciente urémico que se presenta con lesiones características e hiperfosfatemia, aumento de los niveles de calcio y hormona paratifoidea. El diagnóstico puede ser confirmado por biopsia cutánea.

Diagnóstico diferencial

Se planteará el diagnóstico diferencial con los procesos que se enumeran en la tabla N° 4. En cada caso el diagnóstico se realizará a partir de la historia clínica, los datos de laboratorio y los hallazgos histopatológicos.

Hallazgos de laboratorio

Rara vez se detecta hallazgos de laboratorio anormales: hipercalcemia, hipoglicemia, trombocitopenia o anormalidades de los lípidos.

Tratamiento

El tratamiento de la calcifilaxis es principalmente de soporte y debe ser multidisciplinario. Debe incluir:

- Normalización de la producción de calcio/fósforo
- Control del hiperparatiroidismo: Paratiroidectomía. Baja dieta en fosfatos y calcio y administrar quelantes intestinales del fósforo.
- Suspender o evitar los compuestos de vitamina D.

- Disminuir el riesgo de sepsis con una cobertura antibiótica adecuada.
- Limpieza cuidadosa de las heridas, evitando la sobreinfección.
- Buena respuesta del oxígeno hiperbárico como tratamiento de las úlceras.
- Heparina de bajo peso molecular si es necesario.
- Esporádicamente se ha comunicado resultados favorables con prednisona, difosfatos o inmunosupresores.
- Educación del paciente. Enfatizar con el cumplimiento de la diálisis, educar en el cumplimiento de las restricciones dietarias.

Pronóstico

El pronóstico generalmente no es bueno. La morbimortalidad es alta, entre 60% y 80% de pacientes, y la vida media se ha calculado en 9 meses, independientemente de un tratamiento médico o quirúrgico⁽⁸⁸⁾.

Paniculitis gotosa

La paniculitis por gota, es una inusual manifestación dermatológica de la gota, debida a depósitos de cristales de urato monosódico en el tejido celular subcutáneo, caracterizado clínicamente por la presencia de nódulos simétricos subcutáneos yuxtaarticulares^(92,93).

Etiopatogenia

No se conoce muy bien el mecanismo fisiopatológico de cómo se modula la formación de cristales de urato monosódico en el tejido celular subcutáneo

Manifestaciones clínicas

La paniculitis por gota se caracteriza clínicamente por la presencia de nódulos o placas subcutáneas, simétricas, de color rojizo oscuro, de 2 a 3 cm de diámetro, de consistencia dura, algunos nódulos ulcerados, drenando un líquido ámbar opaco, se localizan preferentemente en la superficie extensora de las piernas⁽⁹³⁻⁹⁵⁾.

Exámenes de laboratorio

En algunos pacientes se puede encontrar hiperuricemia.

Histopatología

Histológicamente se caracteriza por una paniculitis lobulillar con necrosis de los adipocitos e infiltración por leucocitos polimorfonucleares⁽⁹⁴⁾. Se puede observar material eosinofílico amorfo en el tejido celular subcutáneo con presencia de granulomas a cuerpo extraño. Birrefringencia de cristales en las áreas correspondientes al material amorfo por microscopio de luz polarizada⁽⁹²⁾.



Diagnóstico

Se basa en la sospecha clínica de pacientes con gota o hiperuricemia y los hallazgos histopatológicos.

Diagnóstico diferencial

La presencia de paniculitis en la gota es inusual, ha sido informado pocas veces en la literatura médica y debe considerarse a la gota dentro del diagnóstico diferencial de las paniculitis.

Tratamiento

Debido a su inusual presentación, no existe una terapia de elección. En algunos pacientes con gota e hiperuricemia se han empleado alopurinol, colchicina, antiinflamatorios no esteroideos, sales de oro, prednisona y cloroquina.

Paniculitis hemorrágica secundaria a émbolos ateromatosos

El embolismo por colesterol, se refiere a la oclusión de las arterias de pequeño y mediano calibre por cristales de colesterol, el cual conduce a la isquemia, infartación y necrosis del órgano suplido por los vasos afectados. La aterosclerosis es un prerrequisito necesario para que se produzca el embolismo⁽⁹⁶⁾.

Los enfermos con ateromatosis muy intensa, ocasionalmente pueden presentar émbolos de colesterol que se depositan en los vasos de la grasa subcutánea y producir una paniculitis.

Los émbolos por colesterol son más frecuentemente encontrados en la raza blanca que en otros grupos raciales, ocurre con más frecuencia en hombres en la relación 3.4:1, con factores de riesgo, fumadores, hipertensos, diabéticos, hiperlipemia e historia familiar. Mayor frecuencia entre los 66 y 72 años de edad⁽⁹⁶⁾.

Fisiopatología

La paniculitis por émbolos de colesterol a menudo es iniciado o desencadenado por un procedimiento vascular quirúrgico o una radiografía vascular invasiva, terapia trombolítica local o sistémica o un trauma local. Esto causa ruptura de la placa ateromatosa en las arterias proximales mayores liberando cristales de colesterol dentro de la corriente sanguínea. Los cristales migran distalmente hasta alojarse en las arteriolas pequeñas, donde provocan una respuesta inflamatoria, causando la formación de un trombo intravascular, proliferación endotelial y finalmente fibrosis del vaso. Este proceso puede conducir a la isquemia, infartación y necrosis del órgano afectado^(96,97).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones cutáneas son hallazgos comunes en pacientes con embolismo por colesterol. La *livedo reticularis* es la más común, seguida de gangrena, acrocianosis, ulceración, nódulos y placas induradas, púrpura y petequia.

Tabla N° 4. Diagnóstico diferencial de la paniculitis calcificada (Calcifilaxis)

- Calcificación nodular benigna
- Ulceras de las piernas de origen vascular
- Síndromes vasculíticos
- Crioglobulinemia tipo 1
- Enfermedad por émbolos de colesterol
- Necrosis cutánea inducida por warfarina
- Coagulación intravascular diseminada
- Dermatopatía fibrosante nefrogénica
- Hiperoxaluria primaria
- Escleromixedema
- Enfermedades del tejido conectivo
- Panarteritis nudosa
- Enfermedad vascular periférica arterioesclerótica
- Síndrome antifosfolípido
- Pioderma gangrenoso
- Celulitis
- Infecciones profundas por hongos
- Fascitis necrotizante
- Otras paniculitis

Los nódulos o placas induradas (paniculitis), se presentan en aproximadamente el 10% de los pacientes con embolismo por colesterol; se caracterizan por nódulos o placas induradas, firmes, violáceas y dolorosas. Estas lesiones pueden aparecer sobre las piernas, muslos, dedos del pie o pies como resultado de una reacción inflamatoria ocasionada por una trombosis vascular focal con la presencia de colesterol dentro de la luz del vaso⁽⁹⁶⁾.

Histopatología

Histopatológicamente se observa hemorragia y necrosis del tejido subcutáneo acompañada de un intenso infiltrado inflamatorio con numerosos neutrófilos⁽¹⁾.

PANICULITIS EOSINOFÍLICA

La paniculitis eosinofílica es una inflamación reactiva del tejido celular subcutáneo caracterizada por un infiltrado inflamatorio celular, fundamentalmente de eosinófilos, descrita en una variedad de cuadros clínicos^(98,99). Burket y Burket, en 1985, sugirieron el término paniculitis eosinofílica⁽¹⁰⁰⁾.

Etiopatogenia

La paniculitis eosinofílica debe ser considerada como un proceso reactivo, ya que la mayoría de los pacientes tienen una condición sistémica asociada. Es una entidad poco frecuente, no se trata de un proceso específico, sino de un patrón histoló-



gico que puede ser debido a diversos procesos, como picadura de artrópodos, infecciones parasitarias, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, asma, paniculitis lúpica, vasculitis leucocitoclástica, eritema nodoso, síndrome de Wells, síndrome hipereosinofílico, infecciones por estreptococo y otras bacterias, toxocariasis, gnathostomiasis, infecciones por *Fasciola* hepática, así como leucemias eosinofílicas, linfomas T y B, y en la anemia refractaria con exceso de blastos⁽⁹⁸⁾; Todos los cuales fueron diagnosticados previos a la aparición de la paniculitis eosinofílica.

Manifestaciones clínicas

El espectro clínico de esta paniculitis es diverso, va desde lesiones nodulares –las más frecuentes–, pápulas y placas urticariformes, hasta vesículas, púrpura, pústulas y lesiones ulceradas. Las áreas más afectadas son los miembros inferiores, seguidos de los miembros superiores, tronco y cara⁽⁹⁹⁾.

Exámenes de laboratorio

En la paniculitis eosinofílica no se observa eosinofilia sanguínea ni elevación de la velocidad de sedimentación globular; sin embargo, existen otras entidades que se asocian a aumento de la VSG e importante eosinofilia sanguínea y medular, tales como el síndrome hipereosinofílico, síndrome de Wells o celulitis eosinofílica.

Histopatología

La histología es de una paniculitis septal o lobulillar, compuesto de linfocitos, macrófagos, en donde los eosinófilos predominan en el infiltrado inflamatorio, pudiendo ser dicho infiltrado focal o difuso.

Diagnóstico

Se basa en la sospecha clínica y la confirmación histopatológica.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial incluye eritema nodoso, hiperplasia angioliñoide con eosinofilia, síndrome de Wells, foliculitis pustular eosinofílica (enfermedad de Ofuji), foliculitis eosinofílica asociada al virus de la inmunodeficiencia humana, granuloma facial, picadura de artrópodos, gnathostomiasis, granulomatosis alérgica de Chur–Strauss, histiocitosis X y erupción por drogas. La mayoría de estos desórdenes se puede excluir sobre la base clínica e histopatológica.

Tratamiento

El tratamiento de las lesiones de paniculitis eosinofílica consiste en la aplicación de corticoides tópicos o intralesionales y en ocasiones orales; aunque la mayoría de las lesiones se suelen resolver espontáneamente en pocos meses.

PANICULITIS LOBULAR IDIOPÁTICA

Sinonimia: enfermedad de Weber-Christian, paniculitis nodular febril idiopática, paniculitis recidivante no supurativa, paniculitis nodular no supurativa, síndrome de Pfeifer-Weber-Christian

La paniculitis lobular idiopática, comprende un grupo de enfermedades de origen desconocido que clínicamente se caracterizan por presentar nódulos o placas inflamatorias subcutáneas de tamaño variable, que aparecen en distintas partes del cuerpo y, histológicamente muestran un foco inflamatorio primario localizado en los lóbulos de grasa⁽³⁾. El término enfermedad de Weber-Christian se ha usado clásicamente para referirse a la paniculitis lobular idiopática asociada a manifestaciones sistémicas y compromiso del tejido graso visceral^(13,102).

La primera descripción de paniculitis nodular fue realizada por Pfeifer, en 1892, al describir un paciente con lesiones en el tronco y extremidades. Gilchrist y Ketron, en 1916, reportan un caso similar, con histopatología de macrófagos cargados de lípidos (lipofagocitosis). En 1925, Weber describe el tercer caso, que denomina paniculitis nodular recidivante no supurativa. Christian, en 1928, presentó el cuarto caso y sugirió que el término febril se debe añadir al título de la enfermedad. Brill, en 1936, introduce el epónimo de enfermedad de Weber-Christian. Desde las primeras descripciones, numerosas características se han asociado con este síndrome. Milner y Mitchinson, en 1965, describieron un caso con compromiso sistémico amplio, acuñando el término de enfermedad de Weber-Christian sistémico⁽¹⁰³⁻¹⁰⁶⁾.

Epidemiología

Afecta con mayor frecuencia a mujeres de edad media, entre los 20 y 60 años y obesas, pero se ha descrito casos en neonatos y hay publicados unos 60 casos en menores de 12 años⁽¹⁰⁵⁾. Ocurre con mayor frecuencia en blancos, pero se ha descrito en ambos sexos y en todas las razas.

Etiología y patogenia

La etiología de la enfermedad es desconocida. Se ha propuesto que es el resultado de una reacción mediada inmunológicamente frente a diversos estímulos antigénicos^(3,105). Se ha sugerido que por algún mecanismo se alterarían los antígenos del tejido adiposo provocando la formación de autoanticuerpos (leucoaglutininas circulantes), produciendo daño en el tejido celular subcutáneo. Los linfocitos T tendrían un papel importante en la patogenia de ésta enfermedad; se ha observado remisión de los brotes en relación a disminución de la población de linfocitos T y reaparición de las manifestaciones al normalizarse ésta. En los casos que comienza a temprana edad se ha postulado la existencia de una anomalía congénita que determina reacciones inflamatorias exageradas, tanto locales como generales, dirigidas principalmente contra el tejido graso, pero que pueden comprometer otros órganos⁽¹⁰⁵⁾.



Manifestaciones clínicas

Se han descrito dos formas clínicas: La paniculitis de Weber-Christian, y la enfermedad sistémica de Weber-Christian, con compromiso cutáneo y visceral.

La paniculitis de Weber-Christian, es una enfermedad crónica formada por brotes recurrentes de nódulos subcutáneos eritematosos, edematosos, en ocasiones dolorosos, de 1 a 3 cm de diámetro, pero pueden ser mucho más grandes, tienen una distribución simétrica y se presentan con mayor frecuencia en los muslos y las piernas, pueden aparecer en los brazos, el tronco y la cara. En varias semanas presentan una involución espontánea, dejando una cicatriz atrófica deprimida e hiperpigmentada. Nuevas lesiones aparecen a intervalos de semanas a meses. En ocasiones las lesiones evolucionan a abscesos, fluctúan y se abren al exterior, liberando un líquido oleoso de color amarillo castaño. En las fases agudas hay fiebre, astenia, anorexia, náuseas, vómitos, artralgias y mialgias^(1,3).

La enfermedad sistémica de Weber-Christian implica compromiso sistémico. Las lesiones cutáneas están generalmente acompañadas por manifestaciones en función del órganos afectados, malestar general, fiebre, artralgias, mialgias y fatiga. El compromiso de la grasa intravisceral del hígado, bazo, miocardio o glándulas suprarrenales puede conducir a una necrosis focal y a la aparición de complicaciones potencialmente fatales. El compromiso hepático puede presentarse como hepatomegalia acompañada de dolor abdominal, náuseas, vómitos y pérdida de peso. Puede haber compromiso de la grasa perivisceral del pericardio, pleura, mesenterio y de la grasa epiploica. El compromiso de la médula ósea produce anemia, leucocitosis o leucopenia y dolor óseo. En casos severos la inflamación puede afectar órganos internos como los pulmones, corazón, hígado, bazo, huesos, riñones y las glándulas suprarrenales^(1,3,105,106).

El cuadro evoluciona en forma crónica y suele remitir espontáneamente a los 2 a 5 años, aunque puede producirse la muerte si la afectación sistémica es importante.

Exámenes de laboratorio

No existe hallazgos de laboratorio diagnósticos. Puede encontrarse aumento de la velocidad de sedimentación globular, leucopenia, menos a menudo leucocitosis, anemia moderada. Los niveles de amilasa y lipasa en el suero y orina son normales. Niveles de alfa-1- antitripsina son normales.

Histopatología

Histológicamente se caracteriza por presentar degeneración y necrosis de los adipocitos, el infiltrado inflamatorio se concentra principalmente en el área lobular del tejido celular subcutáneo. En el estadio inflamatorio inicial el infiltrado es mixto, compuesto de neutrófilos, linfocitos e histiocitos y adipocitos degenerados. La formación de abscesos esta ausente.

Esto evoluciona hacia un estadio macrofágico caracterizado por la presencia de histiocitos espumosos, células gigantes multinucleadas fagocitando la grasa. Finalmente las células espumosas son reemplazadas por fibroblastos, así como la reacción inflamatoria es reemplazada por fibrosis^(1,3,17).

Diagnóstico

Ante la ausencia de un marcador específico de laboratorio, el diagnóstico depende de la correlación de la historia clínica y los hallazgos histopatológicos. Una biopsia en la que se observa infiltrado casi por completo de histiocitos y células espumosas en plena lipofagia es una consideración importante para el diagnóstico.

Diagnóstico diferencial

Incluye otras paniculitis, como la paniculitis pancreática, la paniculitis lúpica, el eritema indurado de Bazin y el síndrome de Rothmann-Makai. El historial, la presentación clínica y los cambios histopatológicos ayudan al diagnóstico diferencial.

Tratamiento

Se ha descrito buenos resultados con los agentes antiinflamatorios no esteroideos y corticoides durante la fase aguda. Los agentes fibrinolíticos (heparina), antipalúdicos, talidomida, tetraciclina, ciclofosfamida y ciclosporina se han reportado como efectivos en algunos casos⁽¹⁰⁵⁾.

Evolución y pronóstico

El pronóstico de la paniculitis lobular idiopática es muy variable. Es bueno en pacientes que presentan solo compromiso cutáneo, por otro lado en los casos asociados a compromiso visceral importante se puede producir la muerte. En las formas cutáneas es común que exista una evolución clínica caracterizada por frecuentes remisiones y exacerbaciones, con eventual remisión permanente luego de muchos años⁽³⁾.

LIPOGRANULOMATOSIS SUBCUTÁNEA

Sinonimia: síndrome de Rothmann-Makai, adiponecrosis subcutánea, paniculitis lipofágica de la niñez

La lipogranulomatosis subcutánea, es una rara variante de la enfermedad de Weber-Christian, que ocurre primariamente en niños, se caracteriza por la aparición de nódulos subcutáneos sobre el tronco y las extremidades, sin compromiso visceral y manifestaciones sistémicas. Las lesiones eventualmente curan sin dejar cicatriz^(107,108).

Epidemiología

Esta entidad es muy rara, la mayoría de los pacientes afectados son niños, aunque se han reportados casos en adultos. No hay datos de su distribución geográfica, racial, ocupacional o influencias hereditarias.



Etiopatogenia

No se conoce su causa. Todas las causas implicadas en la enfermedad de Weber-Christian deben ser consideradas.

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los casos ocurre en niños, aparecen nódulos subcutáneos eritematosos, pequeños, bien circunscritos, escasos en número, localizados en las mejillas, extremidades y tronco, no dolorosos, distribuidos simétricamente sobre la parte anterior de los muslos más frecuentemente que sobre las canillas. Las lesiones remiten espontáneamente en 6 a 12 meses. No hay sintomatología general ni manifestaciones viscerales⁽¹⁰⁹⁾.

Exámenes de laboratorio

No existe hallazgos de laboratorio diagnóstico para ésta entidad.

Histopatología

Desde el punto de vista histológico la lipogranulomatosis subcutánea es una paniculitis lobular, similar a la paniculitis nodular sistémica. El estadio inflamatorio de la paniculitis lipofágica de la niñez revela una paniculitis lobular con reemplazo de los lóbulos de grasa por histiocitos lipofágicos y células gigantes. No existe vasculitis⁽¹¹⁰⁾.

Diagnóstico

El diagnóstico es solo clínico, debe ser considerada esta posibilidad, especialmente en niños en que se sospecha la enfermedad de Weber-Christian y tiene las siguientes características: Nuevas lesiones que no parecen en grupos, sino una o pocas a la vez, lesiones que no dejan cicatriz, y ausencia de síntomas sistémicos.

Tratamiento

No precisa tratamiento. La enfermedad remite espontáneamente sin dejar cicatriz. Se han empleado con buena respuesta tetraciclínas^(108,109). Los corticoides empleados oralmente también han sido beneficiosos.

LIPODERMATOESCLEROSIS

Sinonimia: Paniculitis esclerosante, dermatolipoesclerosis, paniculitis de estasis venoso, hipodermis esclerodermiforme o celulitis escleroatrófica

La lipodermatoesclerosis es un proceso inflamatorio crónico, caracterizado por una induración de la dermis, hipodermis y en ocasiones de la fascia superficial en la parte inferior de las piernas de individuos que en general sufren una enfermedad venosa crónica⁽¹¹¹⁾.

Epidemiología

Ocurre con mayor frecuencia en mujeres obesas de edad media.

Etiopatogenia

El mecanismo fisiopatológico exacto se desconoce, se postulan varias hipótesis patogénicas. Estos pacientes presentan insuficiencia venosa, isquemia arterial, tromboflebitis previa o linfedema crónico, con neovascularización, necrosis grasa y fibrosis. En éstos pacientes se observa una disminución de la actividad fibrinolítica, así como bajos niveles de proteína C y S.

Manifestaciones clínicas

La lipodermatoesclerosis se presenta como placas eritematosas, dolorosas, esclerodermiformes en los miembros inferiores, de mujeres de edad media. Se asocia a con patología venosa crónica.

Histopatología

En la histología se describe inicialmente un engrosamiento del septo panicular, con inflamación discreta y necrosis de los adipocitos en el centro del lóbulo de grasa; el septo se hace fibroso y se extiende al lóbulo; al final los adipocitos son reemplazados por una pseudomembrana, (paniculitis esclerosante) con fibrosis dérmica y subcutánea. Los vasos venosos están alterados, con luces estrechadas con hiperplasia y fibrosis intimal, algunos vasos arteriales muestran fragmentación y reduplicación de la capa elástica interna con fibrosis subintimal. Marcada desorganización de la dermis reticular e hipodermis debido a la intensa fibrosis. Se observa además necrosis grasa pseudomembranosa y pseudoquistes con un infiltrado inflamatorio mixto de disposición parchada⁽¹¹¹⁾.

Tratamiento

El mejor tratamiento es la compresión elástica de los miembros inferiores con una presión entre 20 y 40 mmHg. En casos difíciles, el estanozolol (fibrinolítico), y últimamente danazol es lo más usado en el tratamiento de la variedad crónica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pico M. Paniculitis. En Lázaro P. *Dermatología Texto y Atlas*. 3ª Ed. Madrid. Meditécnica SA. 2003;23:445-459.
2. Roustan G. Paniculitis. *Medicine* 2001;33:1723-1730.
3. Bondi E, Margolis DJ, Lazarus GS. Paniculitis. En Fitzpatrick *Dermatología en Medicina General*. 5ª Ed. Buenos Aires. Ed. Médica Panamericana, 2001:1341-1356.
4. Cordero A. *Biología de la piel: La hipodermis*. 1ª Ed. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana. 1996:55-56.
5. Haake AR, Holbrook K. Estructura y desarrollo de la piel. En Fitzpatrick *Dermatología en Medicina General*. 5ta Ed. Buenos Aires. Ed. Médica Panamericana, 2001:74-118.
6. Aviles JA, Recate C, Suarez R y Col. Paniculitis subcutáneas em hospital de tercer nivel: Estudio retrospectivo de 113 casos. *An Méd Interna*. 2004;21:8-12.
7. Demarchi M, Hernández MI, Poggio N y Col. Eritema indurado de Bazin. A propósito de un caso. *Arch Argent Dermatol*. 2004;54:11-15.
8. Tincopa OW, Sánchez L. Tuberculosis cutánea. *Dermatol Peru*. 2003 ;13:195-217.



9. Pérez L, Muñoz C, Bemavides A y Col. Eritema indurado de Bazin. *Dermatol Pediatric Lat.* 2005;3:142-148.
10. Tincopa W, Jave-Morales B. Tuberculosis cutánea. Estudio clínico histopatológico y de frecuencia. *Dermatol Peru.* 1999;9:10-18.
11. López de Maturana D, Delpiano AM, Parcha C y col. Eritema indurado. Revisión de 40 casos. *Piel.* 1995;11:15-18.
12. Rojas H. Eritema indurado, vasculitis nodular y la etiología tuberculosa. ¿Hay algo nuevo?. *Rev Chilena Dermatol.* 2000;16:102-105.
13. Requena L, Sánchez Yus E. Paniculitis Part II. Mostly lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:325-361.
14. Jordaan HF, Schneider JW, Abdulla EA. Nodular tuberculide: A report of four patients. *Pediatric Dermatol.* 2000;17:183-188.
15. Daher E, Da Silva G, Furtado HC y col. Eritema indurado de Bazin e tuberculosis renal: Relato de uma associação. *Ver int Méd Trop S Paulo.* 2004;46:295-298.
16. Fernández de Moral R, Ereno C, Arrinda JM, et al. Erythema induratum of Bazin and active renal tuberculosis. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31:288-290.
17. Mc Nutt NS, Moreno A, Contreras F. Inflammatory diseases of subcutaneous fat. En *Lever's Histopathology of the skin.* 8th ed. Philadelphia. Lippincott-Raven Publishers. 1997:429-455.
18. Burstein Z. La lepra (enfermedad de Hansen) CIE-10 a 30 parte II: reacciones leproticas y secuelas. *Rev Peru Med Exp Salud Públ.* 2005;22:151-153.
19. Reyes O. La reacción leprosa. Una revisión. *Derm Venez.* 2000;38:53-63.
20. Rada E, Aranzazu N, Convit T. Ciertos aspectos inmunológicos en los estados reaccionales en la enfermedad de Hansen. *Revision. Invest Clin* 2005;46:381-389.
21. Chiriboga L, Salinas ML. Hansenosis. Disponible en http://www.medicosecuador.com/librodermatología/capitulos/capitulo_8.htm.
22. Borges De Godoy L, Fröhlich PE. Talidomida –novas perspectivas para utilizacao como antiangiogenico. *Rev Assoc Méd Brás São Paulo.* 2003;49:96-102.
23. Sampaio EP. The influence on the clinical and immunologic manifestation of erythema nodosum leprosum. *J Infect Dis.* 1993;168:408-414.
24. Shannon EJ, Ejigu M, Haile M. Thalidomide's effectiveness in erythema nodosum leprosum is associated with a decrease in CD4+ cells in the peripheral blood. *Lepr Rev.* 1992;63:5-11.
25. ILEP. Tratamiento del eritema nodoso leproso. *Boletín Médico* 1996;9:1-4
26. Rea T, Modlin RL. Lepra. En *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General.* 5ta Ed. Buenos Aires. Ed. Médica Panamericana. 2001:2443-2456.
27. Helmer KA, Fleischfresser I, Kucharski-Esmanhoto LD, et al. Fenómeno de Lucio (eritema necrosante) na gestação. *An Brás Dermatol.* 2004;79:205-210.
28. Fantóbal A, Amaro P. Manifestaciones cutáneas de las enfermedades gastrointestinales. Primera parte. *Gastr Latinoam.* 2005;16:39-57.
29. Valera JM, Morales A. Manifestaciones gastrointestinales de la enfermedad de Crohn. *Ver Hosp Clínico Univ Chile.* 2001;12:185-191.
30. Zevallos P, Ara M, Salsenc E y col. Manifestaciones cutáneas de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Méd General.* 2002;42:188-197.
31. Avedillo MM, Bailador MC, Calvo ME y col. Enfermedad de Crohn. *Ver de la SEMG.* 2004;64:301-305.
32. Ortigosa L. Concepto actual y aspectos clínicos de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. *Colomb Méd.* 2005;36:16-24.
33. Gregory B, Ho VC. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disorders. Part II. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26:371-383.
34. Sardana K, Mendirata V, Koranne RV, et al. Lupus erythematosus profundus involving the ear lobe. *JEADV.* 2003;17:727-729.
35. Irgang S. Lupus erythematosus profundus: report of na example with clinical resemblance to Darier-Roussy sarcoid. *Arch Dermatol Syphilol.* 1940;42:97-108.
36. Tuffanelli DL. Lupus panniculitis. *Semin Dermatol.* 1985;4:79-81.
37. Winkelmann RK, Peter MS. L lupus panniculitis. *Dermatology Upd.* 1982:135-152.
38. Sánchez NP, Peter MS, Winkelmann RK. The histopathology of lupus erythematosus panniculitis *J Am Acad Dermatol.* 1981;5:673-680.
39. Masias L, Cortez F, Garcia S. Placas induradas deprimidas em membros superiores. *Dermatol Peru.* 2004;14:211-214.
40. Wimmershoff MB, Hohenleutner V, Landthaler M. Discoid lupus erythematosus and lupus profundus in childhood: A report of two cases. *Pediatric Dermatol* 2003;20:140-145
41. Pei-Lin P, Hootan S, Tan T. Lupus erythematosus panniculitis: a clinicopathologic study. *Int J Dermatol.* 2002;41:488-490.
42. Odon RB, James WD, Berger TG. Enfermedades del tejido conectivo. En *Andrew's Dermatología clínica.* Madrid, Marban Libros SL. 2004;172-204.
43. Cabrera HN, Gatti CF. Enfermedades del tejido conectivo. *Gatti -Cardama Dermatología.* Buenos Aires. Ed El Ateneo. 22003:347-362.
44. Nousari HN, Kimyai-Asadi A, Santana HM et al. Generalized lupus panniculitis and antiphospholipid syndrome in a patient without complement deficiency. *Pediatr Dermatol.* 1999;16:273-276.
45. Ghali FE, Reed AM, Groben PA et al. Panniculitis in juvenile dermatomyositis. *Pediatr Dermatol.* 1999;16:270-272.
46. Hollar CB, Jorizzo JL. Rheumatoid Arthritis. En *Sontheimer manifestatios of Rheumatic disease.* 2nd Ed. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins 2004:153-158.
47. Black MM, Cunliffe WJ. Subcutaneous fat. En *Rook/Wilkinson/Ebling. Text Book of Dermatology* 6th Ed. Oxford Blackwell Science LTD. 1998:2403-2435.
48. Gilaberte M, Pujol RM, Curell R, y col. Paniculitis pancreática. Revisión clinicopatológica de 6 casos. *Piel.* 1999;14:340-343.
49. Dahl PR, Su WPD, Cullimore KC et al. Pancreatic panniculitis. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33:413-417.
50. Zellman GL. Pancreatic panniculitis. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35:282-283.
51. Berman B, Contreas C, Smith B, et al. Fatal pancreatitis presenting with subcutaneous fat necrosis. *J Am Acad Dermatol.* 1987;17:359-364.
52. Kumakawa Z, Chavez De Paz P, Galarza C y col. Paniculitis pancreática. *Dermatol Peru.* 2004;14:204-207.
53. Forstrom L, Winkelmann RK. Acute generalized panniculitis with amylase and lipase in skin. *Arch Dermatol.* 1975;111:497-502.
54. Ball NJ, Adams SPA, Marx LH et al. Possible origino f pancreatic fat necrosis as a septal panniculitis. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34:362-364.
55. Saponaro AE, Marini MA, Bertrán JL y col. Paniculitis por deficiencia de alfa 1 antitripsina. *Arch Argent Dermatol.* 2004;54:7-10.
56. Ortiz PG, Skov BG, Benfeldt. Alpha 1 antitrypsin deficiency – associated panniculitis: Case report and review of treatment options. *JEADV.* 2005;19:487-490.
57. Geraminejad P, DeBloom JR, Walling HW, et al. Alpha-1-antitrypsin associated panniculitis: The MS variant. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:645-655.
58. Odon RB, James WD, Berger TG. Enfermedades de la grasa subcutánea. En *Andrew's Dermatología clínica.* Madrid, Marban Libros SL. 2004:616-627.
59. Loche F, Tremeau-Martinage C, Laplanche G, et al. Panniculitis revealing qualitative alpha 1 antitrypsine deficiency (MS variant). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1999;9:565-567.
60. Crotty C, Winkelmann R. Cytophagic histiocytic panniculitis with fever, cytipenia, liver failure, and terminal hemorrhagic diathesis. *J Am Acad Dermatol.* 1981;4:181-184.
61. Winkelmann R, Bowie E. Hemorrhagic diathesis associated with benign histiocytic, cytophagic panniculitis and systemic histiocytosis. *Arch Intern Med.* 1980;140:1460-1463.
62. Zoliner TM, Podda M, Ochsendorf FR, et al. Monitoring of phagocytic activity in histiocytic cytophagic panniculitis. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:120-123.
63. Craig AJ, Cualing H, Thomas G, et al. Cytophagic histiocytic panniculitis –a syndrome associated with benign and malignant panniculitis: case comparison and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39:721-736.
64. Forstrom L, Wilkelman RK. Factitial panniculitis. *Arch Dermatol.* 1974;11:747-750.
65. Silverman AK, Gilbert SC, Watkons D, et al. Panniculitis in an immunocompromised patient. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24:912-914.
66. Cohen BA. Disorders of the subcutaneous tissue. En: *Eichenfield LF, Frieden IJ, Estherly NB. Textbook of Neonatal Dermatology.* 1^a Ed. Philadelphia, Pennsylvania: W.B Saunders. 2001;420-435.
67. Hurwitz S. *Clinical Pediatric Dermatology.* 2nd ed. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders. 1993:7-44.



68. Shou-Mei K, Bissonette J, et al. Atlas en color y síntesis de dermatología pediátrica. 1ª ed. Santa Fe de Bogotá: McGraw-Hill- Interamericana. 2004:44-45.
69. Weston WL, Lane AT, Morelli JG: Color textbook of Pediatric Dermatology 3th ed. St Louis, Missouri: Mosby. 2002:298-321
70. Ruiz-Maldonado R. Enfermedades de la piel del neonato. En: Ruiz-Maldonado R, Parish LCh, Beare JM. Tratado de Dermatología Pediátrica. 1ª ed. México DF: Interamericana McGraw-Hill. 1992:57-77.
71. Irgang S. Sclerema neonatorum. *Cutis*. 1971;7:547-552.
72. Kellum RE, Ray TL, Brown GR. Sclerema neonatorum. *Arch Dermatol*. 1968;97:372-380.
73. García-Bravo B. Necrosis grasa subcutánea del recién nacido. *Piel*. 1999;14:241-247.
74. Giovo ME, Chappuis JM, Pichichero G, y col. Necrosis grasa subcutánea del recién nacido: A propósito de tres casos. *Arch Argent Dermatol*. 2005;55:149-155.
75. Tran JT, Sheth AP. Complications of subcutaneous fat necrosis of the Newborn: A case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2003;20:257-261.
76. Katz DA, Hueter C, Bogard P, et al. Subcutaneous fat necrosis of the newborn. *Arch Dermatol*. 1984;120:157-158.
77. Fretzin DF, Arias AM. Sclerema neonatorum and subcutaneous fat necrosis of the newborn. *Pediatr Dermatol*. 1987;4:112-122.
78. Varan B, Gürakan B, Özbex N, et al. Subcutaneous fat necrosis of the newborn associated with anemia. *Pediatr Dermatol*. 1999;16:381-383.
79. Burden AD, Kračhik BR. Subcutaneous fat necrosis of the newborn: A review of 11 cases. *Pediatr Dermatol*. 1999;16:384-387.
80. Chen TH, Shewmake SW, Hansen DD, et al. Subcutaneous fat necrosis of the newborn. *Arch Dermatol*. 1980;117:36-37.
81. Shou-Mei K, Bissonette J, et al. Atlas en color y síntesis de dermatología pediátrica. 1ª ed. Santa Fe de Bogotá: McGraw-Hill- Interamericana. 2004:42-43.
82. Saxena AK, Nigam PK. Panniculitis following steroid therapy. *Cutis*. 1988;42:341-342.
83. Smith RT, Good RA. Sequelae of prednisone treatment of acute rheumatic fever. *Clin Res Proc*. 1956;4:156.
84. Silverman RA, Newman AJ, Levine MT, et al. Post steroid panniculitis: A case report. *Pediatr Dermatol*. 1988;5:92-93.
85. Ackerman AB. Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases. 1ª ed. Philadelphia: Lea & Febiger. 1978:779.
86. Fariña MC, De Sequera P, Soriano ML. Calcifilaxis. *Actas Dermosifiliogr*. 1997;88:333-336.
87. Raimond NA, Agost Carreño C, y col. Calcifilaxia en tres pacientes con insuficiencia renal Terminal. *Rev Argent Dermatol*. 1996;77(2):79-85.
88. Marrón B, Coronel F, López-Bran E, y col. Calcifilaxia: una patogenia incierta y un tratamiento controvertido. *Nefrología*. 2001;21:596-600.
89. Mathur RV, Shortland JR, Vahas AM. Calciphylaxis. *Postgrad Med J*. 2001;77:557-561.
90. Arsecularate G, Evans AT, Morley SM. Calciphylaxis –a topical overview. *J EADV*. 2006;20:493-502.
91. Vélez A, Moreno JC. Calcifilaxis. *Piel*. 2000;15:118-125.
92. Bulla F, Restrepo JF, Palma F y col. Panniculitis por gota. *Rev Colomb Reumatol*. 2000;7(4):391-395.
93. Zinder AA, Barsky S. Gouty panniculitis: a case report and review of the literatura. *Cutis*. 2005;76(1):54-56.
94. LeBoit PE, Schneider S. Gout presenting as lobular panniculitis. *Am J Dermatopathol* 11989;9(4):334-338.
95. Niemi KM. Panniculitis of the legs with urate crystal deposition. *Arch dermatol* 1977;113:655-556.
96. Hogan M, Rhim E. Cutaneous manifestation of cholesterol embolism. *eMedicine* 2006. <http://www.emedicine.com/derm/topic628.htm>.
97. Cros SS. How common es colesterol embolism?. *J Clin Pathol* 1991;44:859-861
98. Fernández-Angel I, Sánchez I, Ssánchez G, y col. Panniculitis eosinofílica: a propósito de um caso. *Rev Inter Dermatol Cosm*. 2002;5:408-410.
99. Rodríguez MA, Gonzáles F, Saenz AM, y col. Panniculitis eosinofílica. *Dermatol. Venez*. 2002;40:95-98.
100. Burket JM, Burket BJ. Eosinophilic panniculitis. *J Am Acad Dermatol*. 1985;12:161-164.
101. Sanalaska CP, De Lorimier AJ, Heldman LS. Eosinophilic panniculitis. *Pediatr Dermatol*. 1995;12:35-38.
102. Sharma AK, Sharma PR. Idiopathic lobular panniculitis (Weber Christian disease): A case report. *Kathmandu Univ Med J*. 2006;4(2):243-245.
103. Milner RDG, Mitchinson MJ. Systemic Weber-Christian disease. *J Clin Path*. 1965;18:150-156.
104. Wilkinson PJ, Harman RRM, Tribe CT. Systemic nodular panniculitis with cardiac involvement. *J Clin Path*. 1974;27:808-812.
105. Avendaño M, Quezada A, Benveniste S y col. Enfermedad de Weber-Christian. *Rev Chil Pediatr*. 1991;62(3):182-185.
106. Aronson IK, West DP, Variakojis D, et al. Fatal panniculitis *J Am Acad Dermatol*. 1985;12:535-551.
107. Tursent U, Gunduz O, Kaya TI, et al, Rothmann-Makai syndrome with infiltrative ductal mammary cancer: Coexistence or association? *J EADV*. 2003;17(4):479-480.
108. Asano Y, Idezuki T, Igarashi A. A case of Rothmann-Makai panniculitis successfully treated with tetracycline. *Clin Exp Dermatol*. 2006;13(3):365-367.
109. Chan HL. Panniculitis (Rothmann-Makai), with good response to tetracycline. *Br. J Dermatol*. 1975;92:351-354.
110. Winkelmann RK, McEvoy MT, Peters MS. Lipophagic panniculitis of childhood. *J Am Acad Dermatol*. 1989;21:971-978.
111. Vignare R, Panuncio A, Saralengui P y col. Estudios histopatológicos en la lipodermatoesclerosis asociada a hipertension venosa: Consideraciones fisiopatológicas. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2004;32(3):111-116.